169

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1908 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 25 février 1909, à 1 heure

Par M. ALEXANDRE RIBOT

Né à Versailles, le 18 juin 1878
Ancien interne des Hôpitaux de Paris.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LE

FOIE RÉNAL

Président : M. GILBERT, *professeur.*
Juges : MM. HUTINEL, GILBERT BALLET, *professeurs.*
JEANSELME, *agrégé.*

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1909

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen ..... M. LANDOUZY.

Professeurs ..... MM.

Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	R. BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	DEJERINE. / BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	MARIE (Pierre).
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. / DIEULAFOY. / DEBOVE. / LANDOUZY.
Clinique des maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	BALLET (Gilbert).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	QUENU. / RECLUS. / SEGOND. / DELBET.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	PINARD. / BAR. / RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	ROBIN

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	CUNÉO.	LAUNOIS.	NOBÉCOURT.
BALTHAZARD.	DEMELIN.	LECÈNE.	OMBRÉDANNE.
BEZANÇON.	DESGREZ.	LEGRY.	POTOCKI.
BRANCA.	DUVAL.	LENORMANT.	PROUST.
BRINDEAU.	GOSSET.	LOEPER.	RENON.
BROCA (André).	GOUGET.	MACAIGNE.	RICHAUD.
BRUMPT.	JEANNIN.	MAILLARD.	RIEFFEL.
CARNOT.	JEANSELME.	MARION.	SICARD.
CASTAIGNE.	JOUSSET	MORESTIN.	ZIMMERN.
CLAUDE.	LABBÉ.	MULON.	
COUVELAIRE.	LANGLOIS.	NICLOUX.	

Secrétaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. Le Professeur GILBERT

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
MÉDECIN DE L'HÔPITAL BROUSSAIS

Hommage de reconnaissance et d'affection.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/recherchesexperi0032male

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. Le Docteur ACHARD (*Internat* 1905-1906).

M. Le Docteur THIBIERGE (*Internat* 1904-1905).

M. Le Professeur QUÉNU (*Int. provisoire* 1902-1903).

M. Le Docteur HALLOPEAU (*Int. provisoire* 1902-1903).

M. Le Docteur ROCHARD (*Int. provisoire* 1902-1903).

M. Le Docteur DUPRÉ (*Internat provisoire* 1902-1903).

M. Le Docteur LESAGE (*External* 1900-1901).

A la mémoire du Professeur TILLAUX
(*Internat* 1903-1904).

A M. Le Professeur LANNELONGUE

A M. Le Professeur ALBARRAN

A MM. Les Docteurs CARNOT, Pierre DUVAL,
GUILLAIN, WIART, LESNÉ, ALGLAVE, MARCILLE,

A M. Le Docteur GAILLARD,

A M. Le Docteur BACHELEZ.

INTRODUCTION

L'histoire du retentissement sur le foie des altérations rénales ne date guère que du mémoire publié en 1888 par Hanot dans les *Archives générales de médecine* (1). L'année suivante, son élève, M. Gaume (2), consacra sa thèse à cette étude, mais, malgré l'autorité de Hanot, le foie brightique n'est même pas cité dans les traités les plus récents.

Pour Hanot et Gaume, la participation du foie au processus brightique se traduit cliniquement par une augmentation de volume, plus ou moins appréciable, mais en général modérée, de l'organe. Cette hypertrophie est plus marquée chez les brightiques polyuriques et paraît en relation avec les variations du débit urinaire, le foie augmentant de volume au moment des poussées polyuriques. En même temps le foie, non douloureux spontanément, est sensible à une pression même légère. L'hypertrophie du foie s'accompagne d'une sensation de pesanteur à l'hypocondre droit et, dans certains cas, d'une dyspnée plus ou moins vive, probablement d'origine mécanique.

A l'autopsie, le foie présente une pâleur spéciale, marquée surtout à la coupe qui paraît avoir été lavée. Histologiquement, on constate l'élargissement notable des capillaires,

(1) Hanot, Gros foie dans le mal de Bright. *Arch. gén. de méd.*, décembre 1888.

(2) Gaume, *Contribution à l'étude du foie brightique*. Thèse Paris, 1889.

ectasie capillaire simple, et non congestion, car on ne trouve pas d'accumulation des globules rouges ; les capillaires paraissent s'être élargis plutôt par suite du retrait des cellules que sous l'influence de la tension du sang. De plus, la lésion est diffuse, frappant indistinctement toutes les parties du lobule, soit au centre, soit à la périphérie. Les altérations cellulaires sont constantes, mais varient d'intensité. Les cellules, moins distinctes les unes des autres qu'à l'état normal, semblent par places se fusionner entre elles. Les noyaux sont hypertrophiés ; le protoplasma, au lieu d'être homogène comme à l'état normal, est granuleux, fragmenté en petites masses hyalines. Certaines cellules sont creusées de vacuoles plus ou moins spacieuses ; enfin le protoplasma a complètement disparu dans quelques cellules dont on ne voit plus que la membrane limitante à la face interne de laquelle est accolé un noyau un peu moins énergiquement coloré que les autres. On n'observe pas de prolifération conjonctive ; les canalicules biliaires sont sains.

Depuis la description donnée par Hanot et Gaume du foie brightique, peu d'auteurs se sont attachés à son étude clinique. M. Le Gendre (1), dans une leçon clinique, insiste sur l'augmentation de volume du foie chez les brightiques ; elle est la règle et il explique cette hypertrophie par l'augmentation du travail dévolu au foie par suite de l'insuffisance du rein.

Dans une série de publications, MM. Gilbert et Herscher (2) attirent l'attention sur un syndrome observé pres-

(1) Le Gendre, De quelques gros foies. *Semaine médicale*, 1897, n° 3.
(2) Gilbert et Herscher, Surcoloration du sérum dans la néphrite in-

que constamment dans la néphrite interstitielle ; la peau, notamment à la face, présente d'ordinaire une coloration semblable à celles qui existent dans la cholémie simple familiale et dans la pneumonie. Ce n'est qu'exceptionnellement que la néphrite interstitielle s'accompagne d'un ictère accusé, cutané et conjonctival. Le sérum est hypercoloré, car il renferme plus de pigments biliaires qu'à l'état physiologique ; sa teneur en bilirubine est de 1 p. 20.000 au lieu du chiffre normal de 1 p. 36.500. Parfois les téguments et même les conjonctives offrent une nuance jaune pâle, ressemblant de très près à la teinte jaune paille du cancer ; c'est qu'alors à la cholémie s'associe l'existence d'une anémie marquée dont l'importance au cours des néphrites doit être signalée (1). Les urines, très abondantes et par suite faiblement teintées, contiennent de l'urobiline en quantité plus ou moins considérable ; quand l'urine est très diluée du fait de la polyurie, l'urobilinurie paraît faire défaut, mais il est permis de se demander si elle ne passe pas plutôt inaperçue. Cet ictère acholurique de la néphrite interstitielle reconnaît vraisemblablement une origine hépatique.

Depuis la description de M. Gaume, l'étude anatomo-pathologique du foie brightique n'a guère fait de progrès. MM. Léon Bernard et Bigart (1) ont trouvé que le foie n'est

terstitielle. *Soc. de Biol.*, 12 avril 1902. — Les ictères acholuriques. *Presse médicale*, 29 juillet 1903. — Sur la teneur en bilirubine du sérum sanguin dans la néphrite interstitielle. *Soc. de Biol.*, 22 juillet 1905. — Devaux, Thèse de Paris, 1904.

(1) Hamelin, *De l'anémie urémique*. Thèse Paris, 1904.

(2) Léon Bernard et Bigart, Sur la sclérose embryonnaire intertrabéculaire du foie au cours de certaines affections du rein. *Soc. de Biol.*, 11 janvier 1902.

jamais indemne lorsque le rein est malade et qu'en général on observe un certain rapport entre la nature des lésions hépatiques et celle des lésions rénales ; lorsqu'au niveau du rein les lésions interstitielles dominent, la même prépondérance s'observe dans le foie et inversement les lésions hépatiques sont très marquées lorsqu'il s'agit de néphrites épithéliales. Ils décrivent une sclérose embryonnaire intertrabéculaire du foie, lésion reproduite expérimentalement par la ligature double des uretères et que l'on observe dans les atrophies lentes du rein, réalisées par les néphrites interstitielles médicales, les néphrites des urinaires, l'hydronéphrose, les néphrites épithéliales chroniques arrivées à la période de sclérose secondaire.

Signalons encore la constatation par M. Beauvy (1) de nécrose centro-lobulaire du foie dans un cas d'urémie aiguë.

Cependant, dans la pathogénie des accidents urémiques, l'état du foie est de plus en plus invoqué pour comprendre les modifications subites et passagères observées dans l'état de certains brightiques et que l'on ne peut expliquer seulement par l'état des reins (2). MM. Weill et Claude, constatant des lésions du sang et des troubles de sa coagulation au cours des néphrites aiguës ou chroniques s'accompagnant d'hémorragies, se demandent si ces phénomènes ne se produisent pas par l'intermédiaire d'altérations du foie.

Expérimentalement on cherche à reproduire, par l'injec-

(1) Beauvy, Nécrose du foie dans un cas d'urémie aiguë. *Société anatomique*, 1905.

(2) Debove, Recherches sur l'urémie d'origine hépatique. *Soc. méd. des Hôp.*, 9 février 1883 ; — Léon Bernard, *Les fonctions du rein dans les néphrites chroniques*. Thèse Paris, 1900.

tion d'urine ou d'urée les lésions du foie brightique, cependant déjà bien mal établies elles-mêmes.

Enfin M. Læderich (1), dans un important travail, décrit soigneusement les modifications du foie consécutives aux altérations rénales expérimentales.

C'est sur le conseil de M. le professeur Gilbert que nous nous sommes attaché à l'étude de l'influence sur le foie des lésions rénales. La présente thèse n'aborde que quelques points spéciaux de pathologie expérimentale.

L'usage d'associer dans le langage médical deux noms d'organes pour exprimer l'action sur l'un d'eux des altérations de l'autre autorise l'emploi du terme de foie rénal. Il est plus général et plus compréhensif que celui de foie brightique car, indépendamment de la signification plus ou moins précise du terme de mal de Bright, l'état créé expérimentalement par la ligature des uretères, par exemple, n'a avec l'urémie observée en clinique humaine que des rapports fort lointains.

(1) Læderich, *Des modifications du foie consécutives aux altérations rénales* (*Etude expérimentale*). Thèse Paris, G. Steinheil, 1907.

TECHNIQUE HISTOLOGIQUE

L'étude cytologique du foie ne peut se pratiquer que sur des pièces fraîches. Nous n'avons pas tenu compte de l'examen des foies prélevés quelque temps après la mort. Nous n'avons utilisé que les pièces recueillies immédiatement après la mort spontanée de l'animal ; plus souvent nous l'avons sacrifié par traumatisme bulbaire ou par section de la carotide. Ce dernier procédé permet, dans le cas de congestion du foie, de vider l'organe des globules rouges qui y sont contenus et par suite de mieux apprécier l'état de la cellule hépatique elle-même.

Pour l'étude de la cellule hépatique nous nous sommes servi de fixateurs osmiqués ; le mélange fort de Flemming et le liquide de Lindsay nous ont donné sensiblement les mêmes résultats. Les morceaux de foie destinés à l'inclusion et détachés avec un rasoir ou un bistouri bien sec doivent être de taille minime, le fixateur ne pénétrant rapidement que les portions superficielles des fragments trop épais. Les inclusions étaient faites dans la paraffine à 50°, après passage dans l'alcool absolu et le xylol.

Nous avons eu recours comme colorant nucléaire à la safranine anilinée, comme colorant cytoplasmique au vert lumière en solution alcoolique.

Ainsi préparée, une coupe de foie normal présente un aspect général clair dû à la juxtaposition sans ordre apparent des cellules hépatiques, claires également. De place

en place un espace vide, arrondi, représente la lumière d'une veine porte ou sushépatique. On ne reconnaît que très difficilement la disposition lobulaire si nette sur les coupes de foies humains prélevés aux autopsies pratiquées vingt-quatre heures après la mort.

A un plus fort grossissement, on voit les cellules hépatiques, de forme irrégulièrement arrondie ou polygonale, strictement juxtaposées ; de place en place on ne voit entre elles que les noyaux plus ou moins allongés des cellules de Kupfer et parfois quelques globules rouges. Les cellules hépatiques ne laissent entre elles, en fait d'espace vide, que de place en place l'étroite lumière d'un capillaire.

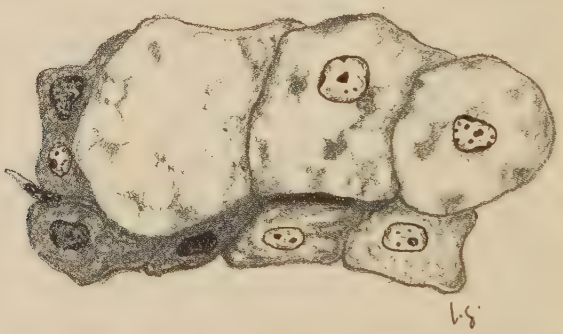

Fig. 1. — *Cellules hépatiques de lapin contenant du glycogène. A gauche cellules granuleuses.*
Flemming. Dessin à la chambre claire. Zeiss imm. $\frac{1}{12}$ oc.comp. 4.

Le contour de la cellule hépatique est représenté par une mince lame protoplasmique d'apparence homogène. Le noyau, sphérique, est situé plus ou moins au centre de la cellule ; souvent la cellule contient deux noyaux. Quelques cellules n'ont pas de noyau ; c'est que celui-ci n'a pas été compris dans la mince tranche cellulaire débitée par le microtome.

Du pourtour de la cellule à son noyau rayonnent de minces travées protoplasmiques déterminant la formation d'un fin réseau aréolaire ; parfois la cellule paraît plus dense en un point de sa périphérie.

Fig. 2.— *Cellules hépatiques de cobaye dépourvues de glycogène.* Flemming. Dessin à la chambre claire. Zeiss imm. $\frac{1}{12}$ oc. comp. 4.

Cet aspect cellulaire se retrouve sur tous les foies, que ceux-ci contiennent ou non du glycogène. Comme l'a vu depuis longtemps M. Ranvier, en l'absence de glycogène, les cellules montrent toujours la disposition trabéculaire du protoplasma. Les mailles sont seulement un peu plus petites, arrondies et « disposées d'une manière régulière comme les alvéoles d'un gâteau d'abeilles ». L'aspect général de la cellule est alors un peu moins clair.

Le foie de l'homme, prélevé au cours d'une opération, est formé de cellules juxtaposées présentant les mêmes caractères.

A côté des cellules hépatiques répondant à la description ci-dessus, il n'est pas exceptionnel de rencontrer quelques cellules isolées, d'aspect tout spécial. Sombres, granuleuses, acidophiles, elles sont diminuées de volume et, comprimées par les cellules voisines, elles prennent souvent un aspect étoilé. Leur noyau est ordinairement irrégulier, parfois pycnotique. Elles ne se voient en grand nombre que sur les foies malades. Ce sont les cellules sombres de MM. Gilbert et Jomier ; ce ne sont, d'après M. Fiessinger (1), que des cellules hépatiques en dégénérescence (dégénérescence granuleuse atrophique acidophile). Ces cellules peuvent pourtant, comme l'ont vu MM. Gilbert et Jomier, se rencontrer dans les foies d'animaux de laboratoire considérés comme normaux, mais elles n'y existent jamais qu'en nombre restreint. Elles paraissent se rencontrer plus fréquem-

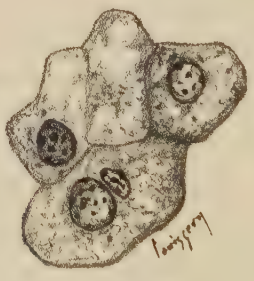

Fig. 3. — *Cellules hépatiques d'homme.*
Dessin à la chambre claire. Zeiss imm. $\frac{1}{12}$ oc. comp. 4.

ment dans les foies de lapins réputés normaux que dans ceux de cobayes d'où elles sont ordinairement totalement absentes. Le bord de la coupe correspondant à la section

(1) Fiessinger, *Histogenèse des processus de cirrhose hépatique.* Thèse Paris, 1908.

par le rasoir est parfois composé uniformément de cellules granuleuses ; on ne doit pas en tenir compte dans l'étude des altérations hépatiques expérimentales.

Les autres fixateurs, tels que le Bouin, le Van Gehuchten, l'alcool, rétractent plus ou moins les cellules hépatiques, déterminant parfois entre elles la formation d'espaces intertrabéculaires ; l'aspect du foie se rapproche alors de celui que présentent les pièces cadavériques. La rétraction que ces fixateurs font subir à la cellule est plus ou moins marquée suivant que la cellule est ou non dépourvue de glycogène ; dans ce dernier cas elle reste plus ou moins claire, dans l'autre, elle devient uniformément granuleuse, et par suite l'étude de ses lésions fines est rendue impossible. Cet aspect correspond-il à la réalité ? Pas plus, semble-t-il, dans son genre, que l'état vacuolaire déterminé, par exemple, dans la cellule du tube contourné du rein par une fixation au Zenker.

Pour l'étude du glycogène, les pièces étaient fixées par l'alcool absolu ; les coupes (à 1/150 ou 1/200), étalées à sec sur une lame, étaient traitées par le xylol et l'alcool et recouvertes d'une goutte de gomme iodée, puis ultérieurement d'une lamelle.

CHAPITRE PREMIER

ALTÉRATIONS HÉPATIQUES CONSÉCUTIVES A LA SUPPRESSION DES FONCTIONS RÉNALES

§ 1. — **Néphrectomies et ligatures uretérales bilatérales.**

L'étude des modifications du foie consécutives à la suppression brusque des fonctions rénales n'a été abordée que par peu d'auteurs.

Popoff (1) a observé chez le chien, soit après ligature des artères rénales, soit surtout après ligature des uretères, une infiltration graisseuse siégeant non dans les cellules hépatiques, mais entre elles, dans les cellules conjonctives ou dans les fines voies lymphatiques qui entourent les capillaires ; il a observé aussi une altération granuleuse, quelquefois très accusée, des cellules hépatiques qui parfois contiennent de fines aiguilles cristallines d'urée.

Monari (2), chez des lapins et des chiens morts à la suite de néphrectomie ou de ligature des uretères, signale un état congestif du foie.

Marc de Lévis (3), chez des chiens et des lapins ayant subi la néphrectomie double ou la ligature des uretères, trouve ordinairement un foie gonflé, rouge sombre, rempli

(1) Popoff, Ueber die Folgen der Unterbindung der Ureteren und der Nierenarterien bei Thieren, im Zusammenhang mit einigen anderen pathologischen Prozessen. *Virchow's Archiv*, 1880, Bd. 82, Heft 1.

(2) Monari, *Lo Sperimentale*, 1897, p. 259.

(3) Marc de Lévis, *Pathogénie de l'urémie*, Lyon, 1905, p. 105 et 122.

d'un sang noir, donnant l'aspect d'un foie infectieux. La rate et les poumons sont du reste également congestionnés.

MM. Bernard et Bigart (1), dans différents cas expérimentaux, et notamment à la suite de la ligature des uretères, trouvent fréquemment l'altération suivante : les trabécules hépatiques sont très écartés les uns des autres dans toute leur longueur, du centre à la périphérie du lobule, et séparés par une file simple ou double de noyaux appartenant à des leucocytes très nombreux, compris dans les capillaires très dilatés. Cette ectasie rappelle celle des foies cardiaques, mais la rareté des hématies, jointe à l'abondance des leucocytes et à la distribution diffuse de la lésion, sans prédominance systématisée suffit à écarter l'idée de stase. Ces leucocytes comprennent surtout de grands mononucléaires. Dans d'autres foies, ces cellules ont perdu leurs caractères de leucocytes et pris l'aspect de cellules dites embryonnaires. Ces cellules sont entourées d'un tissu fibrillaire qui a étouffé les capillaires sanguins et comblé l'espace intertrabéculaire : on n'y remarque plus d'hématies. Les auteurs pensent être en présence d'une sclérose jeune, distribuée d'une manière diffuse dans tout le parenchyme hépatique, répartie uniformément dans tout le lobule et ne parvenant pas à un stade fibreux complètement développé, d'où le nom qu'ils proposent de sclérose embryonnaire intertrabéculaire du foie.

L'étude des modifications du foie consécutives à la suppression brusque des fonctions rénales a été reprise avec

(1) Léon Bernard et Bigart, Sur la sclérose embryonnaire intertrabéculaire du foie au cours de certaines affections du rein. *Soc. de Biol.*, 11 janvier 1902.

soin par M. Læderich (1). Chez les lapins ou cobayes ayant subi la néphrectomie bilatérale ou la ligature uretérale double, il trouva toujours le foie augmenté de volume (2) et congestionné. Cette congestion est parfois modérée ; dans d'autres cas, elle est excessivement marquée ; histologiquement on constate l'extravasation des globules rouges et la production de véritables hémorragies interstitielles. Cette congestion prédomine presque toujours dans la zone centrolobulaire où les travées sont comprimées par les capillaires distendus ; cette congestion est précoce, apparaissant six heures après la néphrectomie. Dans les capillaires se trouvent fréquemment des polynucléaires en grand nombre. Le glycogène des cellules hépatiques ayant complètement disparu, les granulations protoplasmiques semblent conglomérées et masquent complètement le réticulum ; souvent ces granulations, plus volumineuses qu'à l'état normal, donnent à la cellule un aspect grumeleux. Certaines cellules, surtout dans les zones moyenne et centrale du lobule, présentent de la vacuolisation de leur protoplasme. L'élargissement d'une ou de plusieurs mailles du réticulum détermine la formation d'un espace clair, arrondi qui, en s'agrandissant, devient une vacuole pouvant occuper toute l'étendue d'une cellule et refoulant le noyau à la périphérie. Le contenu de ces vacuoles ne consiste ni en glycogène, ni le plus souvent en graisse. Il s'agit peut-être d'urée ou de graisse labile.

(1) Læderich, *Des modifications du foie consécutives aux altérations rénales.* Thèse Paris, G. Steinheil, 1907.

(2) Chez des chiens néphrectomisés, Baylac (*Congrès international de médecine*, Paris, 1900. Section de pathologie générale et de pathologie expérimentale) signale l'augmentation de plus d'un tiers du poids du foie.

Enfin les cellules situées au pourtour des veines sushépatiques sont comprimées par les capillaires dilatés. Entre les capillaires gorgés de globules rouges les travées sont réduites de volume ; les cellules sont ratatinées ; leurs noyaux sont à peine colorables ou au contraire condensés en un bloc homogène prenant fortement les couleurs. Dans le protoplasme condensé, homogène et devenu fortement acidophile, on ne distingue plus ni réticulum, ni granulations. Chez certains animaux, quelques cellules de la zone moyenne du lobule sont volumineuses et ont un aspect clair. Ces cellules constituent autour de la zone centrolobulaire altérée une zone de réaction, de suractivité fonctionnelle.

Nous avons pratiqué soit la néphrectomie double, soit la ligature bilatérale des uretères sur des chiens,des lapins, des cobayes, des grenouilles.

Les chiens étaient endormis par l'injection intrapéritonéale d'une solution de chloral-morphine. Tant pour la ligature des uretères que pour la néphrectomie,la voie la plus pratique est la voie lombaire. La ligature de l'uretère chez le lapin est très facile. Saisissant à travers les téguments le rein, toujours très mobile chez ces animaux, on fait au niveau de son bord interne une incision de 1 à 2 centimètres et on dilacère le plan musculaire. On introduit alors une sonde cannelée en dedans du bord interne du rein et par un mouvement de bascule on la fait ressortir ; elle a, dans ce mouvement, chargé l'uretère et celui-ci seulement ; il n'y a plus qu'à le sectionner entre deux ligatures. Ce procédé est celui qui produit le moins de délabrement et ne nécessite que la plus petite incision.

Les animaux sont morts spontanément ou ont été tués

soit quelques heures après l'opération, soit au moment de l'agonie ; nous avons eu ainsi des survies variant : pour le chien, de 28 à 94 heures ; pour le lapin, de 17 à 101 heures. Les plus longues survies ont été obtenues en laissant quelques jours d'intervalle entre la ligature des deux uretères.

Nous ne décrirons pas le tableau clinique présenté par les animaux néphrectomisés ou à uretères liés. Rappelons, après d'autres observateurs, que l'urémie expérimentale obtenue par ce procédé ne ressemble que de bien loin à l'urémie spontanée observée dans la clinique humaine. Pas plus que Wolf, Ignatowski, Læderich, nous n'avons constaté de coma, ni de convulsions. Blumreich est le seul auteur ayant obtenu la mort dans le coma, au milieu de convulsions partielles ou généralisées. Dans tous nos cas au contraire, les animaux deviennent indolents, s'affaissent et s'éteignent très doucement.

Le foie, prélevé immédiatement après la mort, est parfois d'apparence normale, presque toujours d'aspect sombre et congestionné.

A l'examen microscopique, dans la plupart des cas, on observe une congestion intense s'étendant à toutes les parties de la coupe. Les veines portes et sus-hépatiques sont bourrées de globules rouges. Ceux-ci remplissent les espaces intertrabéculaires et s'insinuent aussi entre les cellules qui sont dissociées et dont quelques-unes sont ainsi complètement isolées des cellules voisines. La congestion prédomine autour des veines sus-hépatiques, mais, dans tous les cas, elle s'étend à travers le lobule, jusqu'aux espaces portes dont le pourtour n'est que relativement respecté. Parfois de petits foyers hémorragiques semblent avoir déchiré le tissu hépatique.

Les travées hépatiques sont atrophiées, la diminution de volume des cellules étant plus marquée autour des veines sus-hépatiques qu'autour des espaces portes et paraissant bien en rapport avec l'intensité plus ou moins grande de la congestion.

Cette congestion généralisée à tout le lobule hépatique ne ressemble pas à la congestion par stase observée au début du foie cardiaque. Dans ce dernier cas, la congestion est d'abord limitée nettement au pourtour des veines sus-hépatiques ; puis des zones de congestion réunissent entre eux ces foyers primitifs, encadrant ainsi, comme l'a montré Sabourin, une région centrale, porto-biliaire, épargnée par la congestion. Ici, au contraire, la congestion est d'emblée totale, étendue à tout le lobule avec une prédominance seulement légère au pourtour des veines sus-hépatiques. Cette disposition est déjà manifeste sur les foies de lapins tués au bout de dix-sept heures.

Si l'on étudie à un plus fort grossissement les parties périphériques d'une coupe provenant d'un morceau fixé au Flemming ou au Lindsay, on voit les cellules hépatiques séparées par des files triples ou quadruples de globules rouges ; de loin en loin on distingue un leucocyte. Les cellules hépatiques sont diminuées de volume ; le protoplasme paraît condensé, il est devenu acidophile et se colore d'une façon diffuse. Les noyaux présentent un aspect normal. Dans les cas rares où manque la congestion, les cellules, d'aspect normal, sont strictement juxtaposées.

Tel est l'aspect ordinaire des foies d'animaux tués soit par piqûre du bulbe, soit par traumatisme de la nuque. Il

se rencontre aussi fréquemment dans les cas de mort spontanée de l'animal.

Au contraire, dans les foies d'animaux tués par saignée de la carotide, la congestion fait totalement défaut. Dans les capillaires, on ne voit plus, de place en place, que quelques globules rouges, en très petit nombre ; les cellules hépatiques, de volume normal, sont strictement juxtaposées. La congestion du foie consécutive à la suppression brusque des fonctions rénales, phénomène sinon constant du moins fréquent, puisque M. Læderich l'a constatée dans toutes ses expériences, ne peut donc guère être considérée comme une altération de l'organe, puisqu'il suffit de tuer l'animal par saignée pour la voir totalement disparaître.

Cette disparition de toute congestion permet aussi de mieux étudier l'état de la cellule hépatique ; on voit ainsi qu'en l'absence de la compression exercée sur elle par les globules rouges, elle a conservé son apparence et ses réactions normales. Le foie des animaux néphrectomisés et tués par section de la carotide est formé de cellules claires, juxtaposées. Dans certains cas, on ne voit de place en place que quelques rares cellules granuleuses ; leur nombre est toujours très limité et leur proportion vis-à-vis des cellules claires ne dépasse pas celle qu'on a notée sur les foies d'animaux sains. Les noyaux sont normaux ; nous n'avons jamais obtenu les pycnoses notées dans certains cas par M. Læderich. Les foies prélevés immédiatement après la mort et convenablement fixés ne nous ont pas montré de lésions de vacuolisation de la cellule hépatique. Nous n'avons vu cet état vacuolaire que dans les cellules de certains foies prélevés quelque temps après la mort. D'après nos recherches,

la cellule hépatique, à la suite de la suppression brusque des fonctions rénales, ne présente donc pas d'autre modification que la condensation protoplasmique consécutive à la compression exercée par les globules rouges.

Sur les coupes de pièces fixées à l'alcool, nous avons retrouvé la modification de la réaction normale du tissu hépatique vis-à-vis des colorants, signalée par M. Mosse (1). Tandis que chez l'animal normal le cytoplasma de la cellule hépatique se colore en rouge, avec quelques granulations basophiles, par le bleu de méthylène-éosine neutre et ne se colore pas par le rouge neutre, chez l'animal néphrectomisé il prend une coloration bleue diffuse par le bleu de méthylène-éosine et se colore en rouge par le rouge neutre.

Nous n'avons pas retrouvé les autres modifications histologiques décrites dans le foie par les auteurs. La graisse ne se montre dans la cellule qu'en quantité très modérée ; nous n'avons trouvé de surcharge graisseuse importante que chez un lapin auquel nous avions, après ligature des uretères, injecté une forte solution de glucose dans le péritoine. Chez plusieurs de nos chiens, on trouve quelques globules graisseux dans les capillaires, rappelant la disposition signalée à l'état normal par MM. Gilbert et Jomier (2).

Nous n'avons pas constaté la présence d'un grand nombre de leucocytes entre les travées hépatiques, comme l'ont vu MM. Bernard et Bigart, puis M. Læderich ; il n'y a augmentation de leur nombre qu'en cas de congestion. Quant à l'état décrit par MM. Bernard et Bigart sous le nom de

(1) Mosse, *Zeitschrift für klin. Mediz.*, Berlin, 1906, p. 373.

(2) Gilbert et Jomier, Contribution à l'étude de la fonction adipopexique du foie. *Arch. de méd. expér.*, janvier 1905.

sclérose embryonnaire intertrabéculaire du foie, nous ne l'avons jamais rencontré, pas plus que M. Læderich qui ne semble pas l'avoir retrouvé au cours de ses expériences. Dans des foies congestionnés, au centre de quelques coupes mal fixées, on peut voir parfois des leucocytes et des cellules de Kupfer entourés de filaments encombrant l'espace intertrabéculaire ; ce sont des débris globulaires faisant suite aux globules rouges des parties mieux fixées de la coupe.

Chez la grenouille, la ligature des uretères est facile à réaliser en se servant, pour aborder le rein, d'un procédé analogue à celui qu'a décrit M. Roger (1) pour la ligature des vaisseaux rénaux. Le foie de plusieurs grenouilles ainsi opérées ne présentait pas de congestion ; entre les cellules on ne voit que quelques globules rouges en nombre restreint ; les cellules hépatiques sont normales ; cette absence de lésions cellulaires est à opposer à l'existence des altérations rénales signalées après extirpation du foie par MM. Doyon, Gautier et Policard (2).

§ 2. — **Ligature temporaire des veines rénales.**

Des lésions attribuées à la suppression brusque et définitive des fonctions rénales on peut rapprocher celles qu'a décrites M. Chirié (3) à la suite de la mise en tension brus-

(1) Roger, *Action du foie sur les poisons.* G. Steinheil, 1887.

(2) Doyon, Gautier et Policard, Lésions rénales déterminées par ablation du foie. *Soc. de Biol.*, 1907.

(3) Chirié, *Soc. de Biol.*, 2 mars 1907 ; *Soc. d'obstétrique de Paris*, février 1907 ; — Chirié et André Mayer, *Soc. de Biol.*, 23 mars 1907 ; *Soc. d'obstétrique*, mars 1907 ; — Chirié, *Hypertension artérielle et accès éclamptiques*. Thèse Paris, 1907.

que des reins, par ligature temporaire des veines rénales. Des chiens ayant subi pendant dix minutes la ligature des deux veines rénales, les uns présentèrent des phénomènes convulsifs ressemblant aux crises épileptiques, urémiques, éclamptiques et aboutissant à la mort, avec production d'hémorragies dans les différents viscères. Les autres chiens moururent au bout de 40 heures, sans présenter de convulsions ; l'examen histologique de leur foie montra l'existence de lésions très étendues de nécrose centro-lobulaire.

Nous avons pratiqué la ligature des veines rénales de trois chiens et de deux lapins. Les chiens étaient anesthésiés par l'injection intrapéritonéale de chloral-morphine. Les deux reins étant mis à nu par deux incisions lombaires et toute connexion entre le rein et sa capsule adipeuse étant supprimée, deux pinces au mors garni d'un tube de caoutchouc étaient placées simultanément sur les deux veines rénales. L'organe gonfle et surtout devient très dur ; il prend une teinte violacée. Les pinces ont été laissées en place dix minutes dans certains cas, un quart d'heure dans d'autres. Des trois chiens, l'un mourut trois jours et demi après l'opération, de péritonite due probablement à la piqûre de l'intestin par la seringue, lors de l'anesthésie ; un autre fut sacrifié vingt-six heures après la ligature, et son foie fut trouvé histologiquement normal ; le troisième ne parut pas se ressentir de l'opération et survécut. Les deux lapins rendirent pendant quelques jours une urine albumineuse. Ils survécurent, bien que l'un d'eux eût subi une seconde fois la ligature de la veine rénale. Aucun de ces animaux ne présenta de convulsions.

§ 3. — **Ligature unilatérale de l'uretère.**

Différents auteurs (Bertensohn, Castaigne et Rathery) (1) ont montré que la ligature d'un seul uretère était loin d'être inoffensive. Presque toujours l'animal meurt au bout de quelques jours (19 fois sur 23 dans les expériences de MM. Castaigne et Rathery, dans tous les cas de de Lévis). En cas de survie, on observe une diminution du poids de l'animal et l'examen histologique du rein opposé met en évidence l'existence de lésions cellulaires.

Nous nous sommes demandé si la résorption des produits de désintégration cellulaire à laquelle on attribue les lésions du rein opposé, après ligature unilatérale de l'uretère, ne pouvait faire sentir aussi son effet sur le foie.

Nous avons lié l'uretère gauche de deux lapins et d'un cobaye. Aucun de ces animaux n'est mort spontanément à la suite de l'opération, Si leur poids a diminué pendant les jours qui ont suivi, il n'a pas tardé à se rétablir, puis à dépasser le poids initial.

Les animaux ont été tués sept semaines, huit semaines et un an après l'opération. Le rein correspondant à l'uretère lié n'est plus représenté à ce moment que par une coque blanchâtre, translucide, d'un volume double de celui du rein normal et renfermant un liquide plus ou moins trouble ; la substance rénale a totalement disparu.

(1) Castaigne et Rathery, Lésions expérimentales du rein. *Arch. de méd. expérim.*, septembre 1902 ; — Rathery, *Le tube contourné du rein*. Thèse de Paris, G. Steinheil, 1905.

L'examen histologique du foie montre l'absence de toute altération : toutes les cellules hépatiques sont claires, de structure normale. Dans le foie d'un des lapins, on distinguait,sur le bord de la coupe,quelques cellules granuleuses, mais celles-ci existaient également et en même quantité dans le foie d'un lapin témoin.

M. Læderich, au cours de ses expériences, n'a pas noté non plus l'existence d'altérations cellulaires du foie, à la suite de la ligature uretérale unilatérale.

§ 4. — **Sclérose rénale par l'injection de chloroformo-bacilline.**

Par l'injection intrarénale de chloroformo-bacilline nous avons déterminé chez un lapin la sclérose de la plus grande partie de la substance corticale d'un rein et d'une portion de l'autre. Le foie ne présentait aucune altération.

CHAPITRE II

LÉSIONS HÉPATIQUES PRODUITES PAR LES INJECTIONS D'URINE OU DE SES COMPOSANTS

§ 1. — **Injections d'urine.**

A la suite d'injections répétées d'urine à haute dose chez le lapin, M. Gouget (1) a observé des altérations hépatiques caractérisées par une pâleur spéciale du foie avec décoloration d'un grand nombre de ses cellules.

M. Læderich (2), ayant pratiqué à cinq lapins des injections intraveineuses d'urine, à des doses variant de 110 à 1020 centimètres cubes, pendant un espace de temps variant de 25 à 124 jours, a constaté dans tous les cas des modifications plus ou moins importantes du foie. Le foie est augmenté de volume et de poids ; il est généralement pâle, décoloré. Histologiquement, on constate l'augmentation de volume des cellules hépatiques, avec état clair du protoplasma et surcharge glycogénique. Chez les animaux soumis à des injections très longtemps répétées d'urine apparaît un certain degré de sclérose, biveineuse chez un lapin, exclusivement périportale chez deux autres. Une femelle, ayant eu une gestation pendant le cours de l'expé-

(1) Gouget, Essai d'accoutumance aux poisons urinaires. *Soc. de Biol.*, 25 mars 1899.

(2) Læderich, Thèse Paris, 1907.

rience, présentait une abondante infiltration graisseuse du foie.

Après l'injection intraveineuse d'urine à deux lapins jusqu'à ce que la mort s'ensuive, nous n'avons constaté dans leur foie aucune lésion ; les coupes histologiques ne font

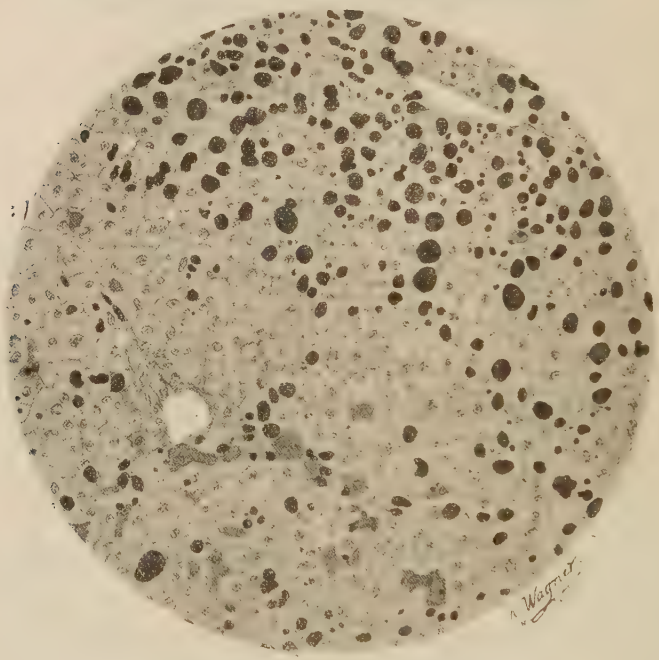

Fig. 4. — *Cobaye 30. Injections d'urine.*
Flemming. Zeiss DD. oc. comp. 4.

voir que de grandes cellules claires juxtaposées, sans trace de cellules sombres.

Nous avons injecté de l'urine d'une façon plus prolongée sous la peau d'un lapin et de trois cobayes et dans le péritoine d'un cobaye.

Sur le foie d'un lapin ayant reçu en dix jours 270 centi-

mètres cubes d'urine, on ne voit qu'une légère surcharge graisseuse disséminée, sans lésions cellulaires.

Les foies de deux cobayes ayant reçu chacun en sept semaines 85 centimètres cubes d'urine sous la peau ne présentent pas non plus d'altérations. Les deux autres cobayes reçurent l'un, en injection sous-cutanée et dans l'espace de vingt-trois jours, 370 centimètres cubes d'urine ; l'autre, en injection intrapéritonéale pratiquée aseptiquement, 275 centimètres cubes d'urine, dans le même laps de temps. Le foie de ces cobayes présente une surcharge graisseuse très accusée ; tandis qu'autour des espaces portes les travées hépatiques ne montrent que de place en place une grosse vésicule graisseuse, les cellules entourant la veine sus-hépatique sont à peu près toutes remplies d'une grosse goutte noire d'acide osmique réduit. On a ainsi une surcharge graisseuse à disposition nettement sus-hépatique. Le protoplasme et les noyaux de ces cellules graisseuses paraissent sains ; autour des espaces-portes on note la présence d'un assez grand nombre de cellules sombres, à protoplasma condensé, acidophile, mais à noyau normal.

§ 2. — **Injections d'urée.**

De toutes les substances retenues dans l'organisme dans le cas d'abolition ou de diminution de la sécrétion urinaire, l'urée est une des plus importantes. Aussi s'est-on demandé si les lésions hépatiques décrites dans le cas d'imperméabilité rénale n'étaient pas dues pour la plus grande part à cette substance et quelles altérations son injection était susceptible de causer.

La plupart des expérimentateurs qui ont étudié l'action de l'urée sur l'organisme ne signalent pas l'état du foie ; certains notent son aspect normal à l'œil nu. Mais, comme le fait remarquer justement M. Gouget, ces auteurs ont employé des doses massives auxquelles l'animal a succombé très rapidement, quelquefois dès la fin de l'injection.

Lichtenstein (1), chez quatre lapins qui avaient ingéré de fortes doses répétées d'urée, trouva dans deux cas des altérations hépatiques ; chez l'un, le foie présentait des portions d'aspect rétracté ; chez l'autre, le foie était cirrhotique avec production d'ascite.

Plus tard, Aporti et Plancher (2), chez des lapins ayant subi des injections répétées, sous-cutanées ou intraveineuses, d'urée à haute dose, notent parfois un état congestif du foie. Un de ces foies congestionnés présentait histologiquement un début de cirrhose des espaces portes avec angiocholite et périangiocholite, tandis que dans une zone blanchâtre située à la face postérieure du foie les cellules étaient atteintes de tuméfaction trouble et de nécrose.

A M. Gouget (3) revient le mérite d'avoir systématiquement examiné l'état du foie à la suite d'injections d'urée. Il pratiquait des injections répétées d'urée à doses rapidement croissantes, soit seulement sous la peau, soit d'abord sous la peau, puis dans la veine, le titre de la solution variant de 16 à 30 pour 100 (au delà de 30 p. 100, on obtient des es-

(1) Lichtenstein, *Ueber die Wirkung des circulierenden Harnstoffes auf den thierischen Organismus*. Inaug. Dissert. Berlin, 1881.

(2) Aporti et Plancher, Action des injections d'urée sur le rein. *Morgagni*, avril 1901.

(3) Gouget, Des altérations hépatiques dues à l'imperméabilité rénale. Rôle de l'urée. *Presse médicale*, 11 janvier 1902.

chares). Deux lapins notamment reçurent ainsi, l'un 80 grammes d'urée en onze jours, l'autre 69 grammes en huit jours. Chez tous, la mort fut précédée de convulsions. Sur dix lapins injectés, sept ne présentèrent que de la congestion du foie, plus ou moins marquée, à l'œil nu. Ces foies ne présentaient pas d'altération histologique, sauf l'un d'eux sur lequel on constatait un début de cirrhose à la fois péri et intralobulaire, avec une disposition spéciale des travées hépatiques rappelant l'évolution nodulaire. Les trois autres foies étaient au contraire pâles, deux uniformément, le troisième présentant des zones congestionnées alternant avec les zones pâles, d'où un aspect bigarré. Les cellules étaient normales dans les zones foncées ; dans les zones claires, correspondant aux régions sus-hépatiques des lobules, l'ordination habituelle est conservée ; beaucoup de cellules sont restées de forme et de dimensions normales, mais çà et là une cellule est augmentée de volume, s'arrondit et a perdu son noyau. L'intérieur en est absolument clair, incolore, comme privé de protoplasma, et les capillaires qui les séparent sont vides de sang, contrastant avec l'aspect rouge clair des capillaires des îlots normaux. A un très fort grossissement, on distingue un fin réseau donnant au corps cellulaire comme un aspect craquelé. M. Gouget rapproche cette altération de la tuméfaction transparente décrite pour la première fois par Hanot et Gilbert dans le foie cholérique, en faisant remarquer l'importance que joue l'urémie dans le choléra. Dans les deux foies d'aspect uniformément pâle, M. Gouget trouva cette lésion beaucoup plus étendue, il ne persistait plus que quelques cellules saines. Etudiant le mécanisme de ces lésions, M. Gouget se demande, vu la

faible toxicité de l'urée, si elles ne sont pas dues à l'élévation de la concentration moléculaire du plasma, si, en un mot, elles ne relèvent pas plus d'une action physique que d'une action chimique.

MM. Achard et Paisseau (1) ont injecté dans les veines de lapins des solutions hypertoniques ou hypotoniques d'urée, seule ou mélangée à du chlorure de sodium et à du lactose, à doses massives, jusqu'à mort de l'animal. Tandis que le cerveau ne présentait aucune lésion, dans le foie, fixé immédiatement après la mort dans le liquide de Flemming, on trouve des altérations marquées. Dans le cas d'injection hypotonique, l'aspect général est trouble, les limites cellulaires mal dessinées, la préparation infiltrée de gouttelettes laquées, homogènes, fortement teintées par l'éosine, répandues en grand nombre dans les interstices des travées cellulaires. Dans le cas d'injection hypertonique l'aspect général est trouble. Par places on voit des cellules très vacuolisées et comme déchiquetées, d'où formation d'un réseau protoplasmique très découpé, laissant dans l'intervalle de ses mailles des espaces clairs donnant à l'ensemble un aspect dentelé. Ces altérations hépatiques ne sont pas dues seulement à la tonolyse, mais aussi à la toxolyse.

M. Læderich (2), chez un lapin ayant succombé après avoir reçu dans les veines en six jours 30 grammes d'urée, trouve le foie très congestionné et les cellules vides de glycogène. Le foie d'un autre lapin sacrifié en bonne santé ap-

(1) Achard et Paisseau, Tonolyse cellulaire par injections massives de solutions diversement concentrées. *Arch. de méd. exper.*, juillet 1905, — Paisseau, Thèse, 1906, p. 139.

(2) Læderich, Thèse Paris, 1907.

parente après avoir reçu en injection intraveineuse 39 grammes d'urée en dix jours, était légèrement congestionné et renfermait quelques cellules en état clair avec surcharge glycogénique. M. Læderich rapproche ce fait des constatations antérieures de M. Gouget, la modification des cellules hépatiques décrite par celui-ci ne devant pas être interprétée comme une lésion de tuméfaction transparente, mais comme un indice de surcharge glycogénique.

Nous avons injecté de l'urée à quinze cobayes et à quatre lapins. Pour simplifier l'étude des altérations toxiques produites par l'urée, nous avons éliminé l'influence de la concentration des solutions injectées en ayant recours à la voie sous-cutanée. Dans quatre cas, pour que le toxique fût amené d'une façon plus rapide et plus élective au niveau du foie, l'injection fut pratiquée dans le péritoine.

Nous nous sommes servi de solutions d'urée à 25 et à 30 0/0, stérilisées, les animaux étant destinés à survivre quelque temps.

La toxicité immédiate de l'urée, en injection intraveineuse, est de 6 grammes par kilo d'animal d'après M. Bouchard. En pratiquant des injections répétées et espacées, on parvient à injecter aux animaux des doses plus considérables, telles que 9, 11 et 15 grammes d'urée pour des cobayes de 400 à 700 grammes. A un cobaye du poids de 675 grammes, nous injectâmes, en l'espace de vingt jours, 25 grammes et demi d'urée, soit 37 grammes par kilo.

L'injection à l'animal d'une quantité d'urée insuffisante pour provoquer sa mort n'a point déterminé dans le foie de lésions cellulaires précoces. Ces lésions font également

défaut dans les cas où l'injection de doses plus fortes a causé la mort de l'animal.

Les injections intra-péritonéales d'urée, pratiquées à dose toxique, ne provoquent dans le foie que des altérations très légères ; autour des espaces-portes on voit quelques

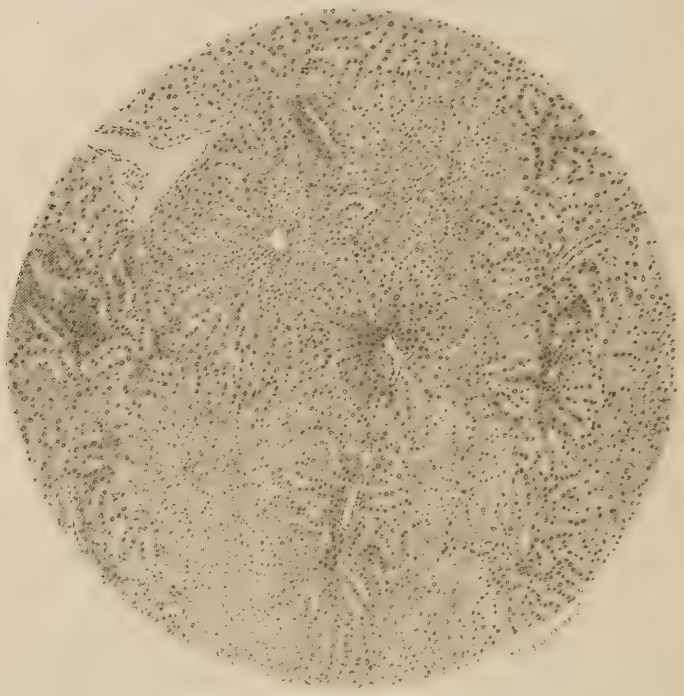

Fig. 5. — *Cobaye 47. Injections d'urée.*
Bouin. Zeiss, AA. oc. comp. 4.

cellules granuleuses, en petit nombre ; leur noyau ne présente pas d'altérations.

Dans le cas d'injections espacées et répétées d'urée, permettant une survie prolongée de l'animal, le foie reste, dans certains cas, indemne.

Chez d'autres animaux nous avons obtenu de la surcharge graisseuse très prononcée. La cellule est remplie par une ou deux grosses vésicules arrondies, réduisant l'acide osmique. Le noyau, refoulé à la périphérie de la cellule, est de forme normale ou légèrement incurvée. Ses réactions colorantes restent toujours normales. Ce qui reste de protoplasma dans la cellule n'est pas altéré. Les cellules qui ne contiennent pas de graisse sont normales.

Sur certains foies, la disposition topographique de la graisse paraît diffuse, mais, à un examen plus attentif, on voit que les cellules entourant l'espace porte ne sont pas atteintes ou renferment moins de graisse que les autres cellules du lobule.

Sur d'autres foies, la systématisation de la graisse est très nette. Les cellules qui avoisinent les espaces portes sont presque toutes dépourvues de graisse, on voit seulement une grosse vésicule adipeuse, isolée, de place en place. Autour des veines sus-hépatiques, les cellules ne consistent plus qu'en un noyau d'apparence normale et en une grosse vésicule adipeuse, le protoplasme étant réduit à une mince couche périphérique. La coupe est alors formée de la juxtaposition d'îlots normaux et d'îlots graisseux, péri-sus-hépatiques.

La surcharge graisseuse présente toujours chez nos animaux cette disposition centrolobulaire. Elle se rapproche de la stéatose sus-hépatique que de Sinéty (1) a décrite dans le foie des femelles en lactation et qui du reste n'a

(1) De Sinéty, *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 23 décembre 1872.

été retrouvée ni par Sabourin (1), ni par M. Vitry (2).

Le foie d'un cobaye mort deux jours après une injection intrapéritonéale d'urée présentait une surcharge graisseuse plus légère que dans les cas précédents, mais d'une disposition un peu particulière. Les centres de surcharge graisseuse occupent encore le pourtour des veines sus-hépatiques, mais des traînées de cellules graisseuses réunissent les veines sus-hépatiques entre elles. Il en résulte la formation d'un lobule à limite périphérique graisseuse, dessinée en noir sur les coupes fixées à l'acide osmique, et à centre portobiliaire. C'est une disposition analogue à celle que Sabourin (3) a trouvée dans certains foies alcooliques et qu'il a pu reproduire chez le cobaye par l'ingestion d'alcool.

L'absence de lésions cytoplasmiques ou nucléaires dans tous ces foies rendus graisseux par des injections d'urée montre qu'il ne s'agit pas de dégénérescence graisseuse, mais d'une simple surcharge. Les injections prolongées d'urée ne provoquent donc pas de lésions hépatiques proprement dites. Sans étudier sa signification dans le cas présent, rappelons que pour M. Carnot (4), la surcharge graisseuse joue un rôle antitoxique et représente une réaction défensive de l'organisme au cours d'une intoxication.

(1) Sabourin, *La glande biliaire de l'homme*, 1888, p. 100.

(2) Vitry, *Physiologie de la nourrice*. Th. de Paris, G. Steinheil, 1905.

(3) Sabourin, *La glande biliaire de l'homme*, 1888, p. 100.

(4) Carnot et Mlle Deflandre, Sur la signification défensive des surcharges graisseuses pathologiques, *Soc. de Biol.*, 10 décembre 1904.

§ 3. — **Injections d'autres substances.**

Si l'urée est le produit de désassimilation azotée qui est retenu en plus grande abondance dans l'urémie, ce n'est pas le seul.

Les bases alcaloïdiques, telles que la créatinine, la xanthine, l'hypoxanthine, la guanine, la leucine, la tyrosine, possèdent une toxicité relativement médiocre et l'on sait d'autre part qu'à l'état normal ces substances existent déjà dans le foie à un taux très élevé, puisque Kossel, dans 1.000 grammes de cette glande, a trouvé 1 gr. 97 de guanine, 1 gr. 34 d'hypoxanthine, 1 gr. 21 de guanine. MM. Carrière et Castels (1) ont étudié les lésions que l'injection de plusieurs de ces substances déterminerait au niveau du foie ; ils ont obtenu de la nécrose de coagulation.

L'injection à deux lapins d'acide urique n'a pas déterminé chez eux d'altérations hépatiques ; par une technique spéciale on voit que l'acide urique, assez abondant, est réparti uniformément dans tout le lobule.

D'après M. Bouchard, l'ammoniaque est un corps éminemment toxique ; il suffit de 15 centigrammes d'ammoniaque, même neutralisée par l'acide carbonique, pour tuer un kilogramme d'animal. Le foie d'un cobaye ayant reçu en injection sous-cutanée, en l'espace de dix jours, 1 gr. 20 de carbonate d'ammoniaque, quantité correspondant à 28 centigrammes d'ammoniaque, ne présentait pas d'altération. M. Læderich, chez des animaux ayant reçu du

(1) Carrière et Castels, *Gaz. des Hôpitaux*, 1899, p. 23.

carbonate ou du chlorhydrate d'ammoniaque, n'a pas non plus, en dehors de modifications dans la richesse en glycogène des cellules, constaté d'altérations cellulaires.

Si la rétention des sels de potasse ne joue pas dans l'urémie le rôle que lui attribuaient Feltz et Ritter, ces sels n'en sont pas moins très toxiques. D'après M. Bouchard, la potasse tue à la dose de 5 centigrammes par kilo d'animal. Le foie d'un cobaye ayant reçu 10 centigrammes d'azotate de potasse en injection sous-cutanée présentait de petits foyers de nécrose, situés en plein lobule. En dehors de ces lésions qui n'étaient peut-être pas dues à l'action du toxique injecté, on ne constatait pas l'existence d'altérations cellulaires. M. Læderich, chez des animaux ayant reçu du bicarbonate de potasse ou du chlorure de potassium, n'a pas, en dehors de modifications dans la richesse du foie en glycogène, constaté d'altération de la cellule hépatique.

CHAPITRE III

FIXATION DANS LE FOIE DES SUBSTANCES RETENUES DANS L'ORGANISME

On sait que les différentes substances, en particulier les substances toxiques, introduites dans l'organisme, se localisent spécialement dans certains tissus. Tandis que certains corps se retrouvent surtout dans le cerveau, d'autres se fixent de préférence au niveau du foie. Si par exemple l'on injecte 30 centigrammes de ferrocyanure de potassium à un lapin, 24 heures après l'injection, le foie en contient quatre à cinq fois plus que les muscles ou que la rate. Deux jours après, on en retrouve 22 centigrammes dans le foie, tandis que les autres organes n'en contiennent plus que des traces (Loeper) (1).

On pouvait se demander s'il en était ainsi des substances retenues dans l'organisme dans le cas d'imperméabilité rénale.

Depuis que l'importance de la rétention des chlorures dans les néphrites a été mise en évidence par les travaux de MM. Achard, Widal et leurs élèves, on a recherché si, dans ces cas, il y a augmentation de la proportion des chlorures contenus dans le foie.

(1) Loeper, *Mécanisme régulateur de la composition du sang*. Th. de Paris, G. Steinheil, 1903, p. 74.

MM. Javal et Adler (1), recherchant si l'hyperchloruration de l'organisme au cours des néphrites se manifeste dans les divers organes, constatent que, dans le foie notamment, il y a de grandes variations d'un sujet à l'autre, mais que la teneur en chlore n'augmente pas dans les cas d'hydropisie et de rétention chlorurée.

Au cours de recherches sur les œdèmes brightiques, Georgopulos (2), dans le laboratoire de Senator, a déterminé la teneur en chlorures des muscles, du foie et des reins. Chez des lapins atteints de néphrite expérimentale par le nitrate d'urane, il trouve une moyenne de 1 gr. 21 p. 1000 de chlorures dans les muscles et de 1 gr. 59 dans le foie. Dans la grande majorité des cas, il y a un peu plus de chlorures dans le foie que dans le tissu musculaire. Cette proportion étant toujours notablement inférieure à celle des chlorures du sang, il semble que les petites différences observées s'expliquent mieux par la quantité plus ou moins grande de sang contenu dans les tissus que par la teneur réelle en chlore de ceux-ci.

Si les chlorures restent à un taux à peu près fixe dans le sang et dans les tissus, il n'en est pas de même de l'urée. Cette substance, dans le cas d'imperméabilité rénale, peut atteindre dans le sang une proportion vingt fois supérieure au taux normal. Les recherches de Kauffmann (3) ayant montré que chez l'animal normal, le sang est toujours

(1) Javal et Adler, *Soc. de Biol.*, juin 1906.

(2) Georgopulos, Experimentelle Beiträge zur Frage der Nieren Wassersucht *Zeitschrift für klin. Mediz.*, Berlin, 1906, p. 373.

(3) Kaufmann, *Soc. de Biol.*, 21 avril 1894 ; — Recherches sur le lieu de formation de l'urée. *Archives de Physiol.*, 1896.

moins riche en urée que les différents tissus et que parmi ceux-ci c'est le tissu hépatique qui en contient le plus, on peut se demander si, après suppression des fonctions rénales, l'urée ne s'accumule pas de préférence dans le foie. Oppler (1), cinquante heures après l'extirpation des reins, trouve, chez un chien, dix fois plus d'urée dans le foie que dans le sang.

Gscheidlen (2) extirpe les reins de deux chiens, après deux jours de jeûne. Chez l'un, vingt heures après l'opération, le sang renferme 1 gramme p. 1000 d'urée, le foie 1 gr. 24, la rate 1 gr. 40. Chez l'autre, mort quarante heures après l'opération, le sang et les différents organes contiennent la proportion d'urée suivante :

Sang du cœur droit	1 gr. 32 p. 1000
Muscles.	2 » 34
Foie	4 » 20
Rate	4 » 60
Poumon	1 » 86
Cerveau.	0 » 52
Muscle cardiaque	0 » 87

Popoff (3) trouve dans le foie d'un chien mort trois jours après la ligature des uretères 14 gr. 9 p. 1000 d'urée. Chez un autre chien le foie contient 3 gr. 77 p. 1000 d'urée, tandis que les muscles n'en renferment que 2 gr. 64 et le sang

(1) Oppler, Beiträge zur Lehre von der Urämie. *Virchow's Archiv*, Bd. 21.

(2) Gscheidlen, *Studien über Ursprung des Harnstoffs im Thierkörper*, 1871.

(3) Popoff, Ueber die Folgen der Unterbindung der Ureteren und der Nierenarterien bei Thiere, im Zusammenhang mit einigen anderen pathologischer Prozessen, *Virchow's Archiv*, 7 octobre 1880.

0 gr. 56. Deux jours après ligature des artères rénales, le foie d'un chien renfermait 2 gr. 74 p. 1000 d'urée, les muscles 1 gr. 76, le cerveau 0 gr. 27.

Dans un cas d'anurie par compression des uretères, chez l'homme, MM. Debove et Dreyfous (1) trouvent 3 gr. 65 p. 1000 d'urée dans le foie, 1 gr. 727 dans le cerveau.

M. Loeper (2), dans un cas d'anurie par cancer utérin, trouve 2 gr. 10 d'urée p. 1000 dans le foie, tandis que le cerveau en contient 0 gr. 84 et les muscles 0 gr. 90.

D'après ces quelques faits l'urée s'accumulerait en plus grande quantité dans le foie que dans le sang et les autres organes.

Nous avons fait des dosages comparatifs d'urée dans les organes et le sang d'animaux à uretères liés. Pour doser l'urée dans les tissus nous avons procédé de la façon suivante. Le tissu finement broyé est épuisé soigneusement par de l'alcool à 90°; le liquide obtenu est filtré et le filtre lavé à l'alcool. Le filtrat ainsi obtenu est mis à évaporer sans chauffer. Sur le résidu repris par l'eau on dose l'urée par la méthode à l'hypobromite de soude, sur la cuve à mercure. Les chiffres obtenus ne donnent pas, il est vrai, la quantité exacte d'urée, mais l'ensemble des matières décomposables à froid par l'hypobromite de soude. L'emploi des précipitants en vue d'éliminer les matériaux azotés autres que l'urée est plus nuisible qu'utile : les uns sont très insuffisants ; les autres, tout en ne précipitant qu'in-

(1) Debove et Dreyfous, Contribution à l'étude de l'anurie et de l'urémie. *Soc. méd. des Hôp.*, novembre et décembre 1879.

(2) Loeper, *Mécanisme régulateur de la composition du sang*, 1903, p. 81.

complètement ces matières, précipitent parfois une quantité plus ou moins grande d'urée, et le dosage en est rendu d'autant plus inexact. Les matériaux azotés à éliminer étant insolubles dans l'alcool absolu, on obtient des chiffres plus exacts en reprenant le résidu par l'alcool absolu, puis par l'eau, après nouvelle évaporation.

Exp. 10. — Chien. Ligature double des uretères. Survie de 53 heures.

Foie	0 gr. 93 p. 1000
Rate	1 » 18
Muscles	1 » 62
Sang total	1 » 62

Exp. 8. — Chien. Ligature double des uretères. Survie de 69 heures.

Foie	3 gr. 62 p. 1000
Rate	3 » 66
Cerveau	4 » 16
Muscles	3 » 84
Sang total	2 » 56

Exp. 14. — Lapin. Ligature bilatérale des uretères. Tué 14 heures après.

Foie	0 gr. 85 p. 1000
Graisse	0 » 85
Muscles	1 » 85
Muscles (procédé de Mœrner)	1 » 50
Sang total	0 » 81

Exp. 4. — Lapin. Ligature double des uretères. Tué 48 heures après.

Foie	3 gr. 60 p. 1000
Muscles	2 » 67
Sang total	3 » 16

Exp. 5. — Lapin. Ligature double des uretères. Tué 48 heures après.

Foie	1 gr. 48 p. 1000
Muscles	2 » 48
Poumons	1 » 98
Sang total	3 » 53

Exp. 3. — Lapin. Ligature double des uretères. Tué 48 heures après.

Foie	1 gr. 17 p. 1000
Graisse	0 » 51
Sérosité péritonéale	2 » 4
Sérum sanguin	2 » 38

Exp. 12. — Lapin. Ligature double des uretères. Tué 24 heures après.

Foie	1 gr. 75 p. 1000
Sang total	0 » 78

Exp. 2. — Lapin. Ligature double des uretères. Tué 24 heures après.

Foie	0 gr. 46 p. 1000
Sang total	0 » 95

Ces chiffres font surtout ressortir d'assez grandes variations dans la teneur en urée des différents organes d'un même animal, après suppression des fonctions rénales. Ils montrent aussi que l'urée ne s'accumule pas en plus grande quantité dans le foie que dans les autres organes ou tissus, puisque la rate, le cerveau, le poumon, la graisse peuvent en contenir une proportion égale ou supérieure.

L'urée est le dernier terme de la transformation des produits de désassimilation azotés de l'organisme. N'ayant plus à subir aucune modification dans le foie, elle ne s'y accumule pas de préférence.

En se basant sur l'action antitoxique du foie, on s'est demandé si les poisons retenus dans l'organisme au cours de l'urémie ne s'accumulaient pas dans cet organe. M. Baylac (1), recherchant la toxicité des extraits glycérinés des différents organes, à la suite de la néphrectomie double chez le chien, a trouvé la toxicité du foie augmentée d'un tiers par rapport au foie normal, tandis que la toxicité des extraits d'autres organes n'augmente pas. Il en conclut que dans l'insuffisance rénale absolue les poisons de l'organisme sont en partie arrêtés par la glande hépatique et s'y accumulent. Mais M. Couvée (2), employant une autre méthode, n'aboutit pas à la même conclusion. Injectant à quatre lapins néphrectomisés les extraits de foie provenant de lapins ayant eux-mêmes subi l'ablation des reins et ayant survécu 150 heures, il n'a pas constaté que leur survie fût inférieure à celle de lapins simplement néphrectomisés. Obtenant les mêmes résultats avec les extraits de muscles, il attribue la mort des animaux néphrectomisés à la haute concentration moléculaire du sang.

(1) Baylac, *Congrès international de médecine*, Paris, 1900. Section de pathologie générale et expérimentale, p. 574.

(2) Couvée, Die Ursachen des Todes nach doppelseitiger Nephrectomie, *Zeitschrift für klinische Medicin*, 1904, vol. 54, p. 311.

CHAPITRE IV

ÉTAT FONCTIONNEL DU FOIE APRÈS SUPPRESSION DES FONCTIONS RÉNALES

Nous n'étudions ici que l'état de la fonction glycogénique du foie. Rappelons seulement que l'état de sa fonction biliaire après ligature des uretères a été recherchée par Michaïlow (1). Le résidu fixe et la densité de la bile sont abaissés ; sa réaction devient neutre ; l'acide taurocholique en disparaît dans un temps très court ; l'urée y monte à un taux considérable, tandis que la quantité d'azote de l'extractif diminue beaucoup. La quantité de pigment diminue aussi considérablement.

La bile vésiculaire de nos animaux avait, quand nous l'avons analysée, une composition normale quant au poids du résidu sec et des cendres. Elle donnait aussi la réaction de Pettenkoffer, mais il se peut que les sels biliaires disparaissent de la bile obtenue par fistule. Cette disparition irait de pair avec celle du glycogène, car on sait que la formation des sels biliaires paraît liée à la fonction glycogénique du foie. Sans parler des relations qui, au point de vue chimique, unissent le glycogène et l'acide cholalique, on sait qu'en mettant en présence des cellules hépatiques du glyco-

(1) Michailow, Ueber die Wirkung der Ureterenunterbindung auf die Absonderung und Zusammensetzung der Galle. *Petersb. med. Woch.*, 1892, n° 2.

gène et des albumines du sang, il se forme des acides biliaires. Ceux-ci se forment réellement aux dépens du glycogène, car, en son absence, comme l'ont montré Kallmeyer, Anthen, Klein, il ne s'en produit plus.

Tandis qu'à l'état normal, comme l'a vu Popp, la bile ne contient que des traces d'urée, chez les animaux à uretères liés elle en renferme une forte proportion. Quatorze heures après ligature des uretères, la bile vésiculaire d'un de nos lapins contenait 2 gr. 50 p. 1.000 d'urée, tandis que dans le sang on en trouvait 0 gr. 81 p. 1.000 et dans le foie 0 gr. 85. Chez un de nos chiens, 69 heures après la ligature, la bile renfermait 5 gr. 25 d'urée p. 1.000, quantité supérieure à celle contenue dans le sang et les différents viscères. L'urée atteint donc dans la bile une proportion deux ou trois fois plus forte que dans le sang ou les organes, mais insuffisante pour constituer une voie sérieuse d'élimination supplémentaire. Comme l'ont vu Mosler, Chrzonszczewsky, certaines substances, introduites dans l'économie, s'éliminent facilement par la bile ; il n'en est pas de même de l'urée. Barbéra (1) a montré qu'après l'ingestion d'urée, son taux dans la bile reste toujours inférieur à la quantité contenue dans le sang.

La faible quantité d'urée éliminée par la bile est du reste probablement résorbée au niveau de l'intestin, car les matières contenues dans ses dernières portions renferment moins d'urée que celles des premières.

De toutes les fonctions du foie considéré comme glande vasculaire sanguine, la fonction glycogénique est la plus

(1) Barbéra, *Arch. ital. de Biol.*, 1899.

anciennement et la plus rigoureusement établie. Si l'on ne peut étudier facilement cette fonction en elle-même, la constatation de glycogène dans le foie nous met du moins en présence d'un témoin de son activité. Comme l'ont constaté M. Bussi (1) et M. Læderich, le glycogène disparaît très rapidement dans le foie des animaux dont on a supprimé brusquement les fonctions rénales, soit par néphrectomie double, soit par ligature des deux uretères. Nos recherches concordent avec les leurs sur ce point. Tant chez les chiens que chez les lapins atteints d'urémie provoquée, le glycogène ne peut plus ordinairement se déceler dans la cellule hépatique. Les chiens s'alimentaient, il est vrai, difficilement durant les dernières heures de leur vie, mais les lapins conservent pendant plusieurs jours l'estomac et les intestins pleins de nourriture. Or chez ceux-ci la recherche du glycogène est aussi presque toujours négative.

Le foie semble devenu incapable de fixer à l'état de glycogène le sucre introduit dans l'économie. Chez un lapin, l'injection intrapéritonéale, une heure avant de le sacrifier, de cinq grammes de glucose n'a pas empêché de trouver le foie complètement dégarni de glycogène. Un chien de dix kilos, vingt-quatre heures après la ligature double des uretères, reçut 30 grammes de glucose en ingestion. Sacrifié deux heures après, son foie était également dépourvu de glycogène. Un lapin de 2.145 grammes reçut immédiatement après néphrectomie double, 25 grammes de glucose dans le péritoine. Il fut tué vingt-trois heures après l'opé-

(1) Bussi, Della glicogenesi epatica negli animali uccisi per urinemia provocata. *Gazz. degli Osped.*, 1900.

ration et malgré l'injection de cette forte quantité de glucose, le foie était vide de glycogène. Par contre on constatait une surcharge graisseuse assez abondante. Le foie d'un lapin de 2.300 grammes ayant reçu, après ligature des uretères, 23 grammes de glucose en ingestion, contenait encore, vingt-quatre heures après, 9 p. 1000 de glycogène. Cette diminution ou suppression de la formation du glycogène dans le foie s'explique bien par l'intoxication consécutive à l'abolition des fonctions rénales. « Chez un animal malade, a dit Claude Bernard (1),l'ingestion de sucre dans l'estomac ne fait pas apparaître le glycogène dans le foie. Indépendamment de la nature du principe alimentaire, il y a donc encore d'autres considérations physiologiques qui présideraient à son assimilation. »

Cette disparition du glycogène hépatique ne paraît pas pouvoir être rattachée à l'altération anatomique de la cellule, puisqu'elle se constate en son absence. D'autre part, les auteurs qui ont obtenu la production de lésions cellulaires à la suite de la néphrectomie double trouvent parfois le glycogène absent de tout le lobule, malgré la localisation des lésions.

Le glycogène ne disparaît pas seulement du foie ; nous l'avons recherché histo-chimiquement dans les muscles de plusieurs de nos animaux ; il y faisait également défaut.

Cette disparition du glycogène peut être rapprochée de celle qu'on observe dans certaines intoxications. L'injection de différents poisons, comme l'arsenic, le phosphore,

(1) Cl. Bernard, *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux*, t. II, p. 380.

la toxine diphtérique chasse le glycogène du foie. Dans un grand nombre de cas, d'après MM. Loeper et Esmonet (1), on peut constater qu'une glycémie notable est contemporaine de cette disparition et que, par conséquent, les divers poisons considérés diminuent le pouvoir fixateur du foie vis-à-vis du glycogène, mais augmentent son pouvoir amylolytique. Nous n'avons pu constater d'hyperglycémie consécutivement à la suppression des fonctions rénales ; l'intoxication se faisant lentement, le foie ne doit se dégarnir de son glycogène que progressivement.

Chez un chien de dix kilos, à uretères liés depuis vingt-quatre heures, l'ingestion stomacale de 30 grammes de glucose fit passer, en deux heures, le sucre sanguin de 0,67 à 0,93 p. 1000. Cette hyperglycémie alimentaire n'est pas supérieure à celle qu'ont observée Bleile (2), Albertoni (3), M. Baudouin (4), chez le chien normal (5).

Il est intéressant, au point de vue du mécanisme de sa production, de rapprocher de la disposition du glycogène hépatique l'augmentation constante de l'amylase, signalée

(1) Loeper et Esmonet, Le glycogène du foie dans les infections et intoxications. *Soc. de biol.*, décembre 1904.

(2) Bleile, Ueber den Zuckergehalt des Blutes. *Du Bois Reymond's Archiv*, 1879.

(3) Albertoni, Sur le mode de se comporter et de l'action des sucres dans l'organisme. *Arch. ital. de biol.*, 1895.

(4) Baudouin, *Etude sur quelques glycémies*, Thèse Paris, 1908.

(5) Chez deux brightiques à imperméabilité rénale accusée, nous avons vu, trois heures après l'ingestion de 150 grammes de glucose, le sucre sanguin passer de 1 gr. 36 à 1 gr. 72 p. 1000, chez l'un, de 0.86 à 1.26 p. 1000, chez l'autre. Il y avait, en même temps, absence de glycosurie alimentaire (Dosage par le Fehling, après défécation par le nitrate mercurique).

par MM. Achard et Clerc (1), dans le sang des lapins, après ligature du pédicule rénal. Nous avons songé à rechercher s'il y avait aussi augmentation de l'activité amylolytique du foie lui-même, mais les différents procédés d'appréciation de cette activité ne nous ont pas donné de résultats suffisamment constants pour qu'on pût comparer par eux les foies des opérés et des témoins.

Chez deux lapins nous avons recherché, par la méthode de M. Roger, s'il y avait corrélation entre la disparition du glycogène hépatique et la diminution du pouvoir antitoxique du foie. Le foie, vide de glycogène, d'un lapin à uretères liés avait conservé son action antitoxique, puisque 43 milligrammes de nicotine, après trituration avec lui, ne tuèrent pas par injection intraveineuse, un lapin de 1.910 grammes.

Dans une autre expérience, le foie d'un lapin à uretères liés renfermait encore 8 gr. 12 p. 1000 de glycogène. La toxicité du liquide obtenu par le même procédé fut de 4 mmg. 3, par kilo d'animal. Le foie d'un lapin témoin contenait 5 gr. 76 p. 1000 de glycogène ; la toxicité du liquide obtenu fut de 8 mmg. 4 par kilo d'animal. Dans ces expériences, l'activité antitoxique du foie ne paraît donc pas absolument parallèle à la richesse de l'organe en glycogène. Rappelons que les recherches de MM. Petrone et Ammendola (2) n'éta-

(1) Clerc, *Contribution à l'étude de quelques ferments solubles du sérum sanguin*. Thèse Paris, G. Steinheil, 1902.

(2) Petrone et Ammendola, L'azione antitossica del fegato studiata in vitro in animale giovani et adulti e sue relazioni colla quantita di glicogeno epatico. *La Pediatria*, nº 9, 1903.

blissent pas une relation causale entre le pouvoir antitoxique du foie et sa teneur en glycogène ; pour eux la proportion de glycogène du foie n'est pas un signe de son pouvoir antitoxique.

A cette disparition du glycogène hépatique consécutive à la suppression brusque des fonctions rénales, MM. Léon Bernard et Læderich (1) opposent la modification en sens contraire qu'ils ont observée, soit à la suite de l'insuffisance rénale incomplète déterminée par la néphrectomie ou la ligature uretérale unilatérale, soit à la suite de l'injection prolongée dans l'organisme d'urine ou de corps rentrant dans sa constitution. Dans ces conditions expérimentales, en effet, on constaterait des modifications dans la structure histologique du foie. On note d'abord l'augmentation de volume des cellules hépatiques, tantôt généralisée, tantôt limitée à une zone des lobules, tantôt ne portant que sur un plus ou moins grand nombre de cellules disséminées dans les lobules. Cette augmentation de volume s'accompagne d'une modification d'aspect spécial de la cellule ; les granulations du protoplasma étant très raréfiées et les mailles du réticulum cytoplasmique distendues par le glycogène, elle se présente en « état clair ». Cet aspect de gonflement clair des cellules hépatiques, lié indiscutablement à la présence d'une quantité considérable, exagérée de glycogène, ne se verrait que rarement chez des animaux normaux ; chez

(1) Læderich, *Des modifications du foie consécutives aux altérations rénales*, Thèse Paris, 1907 ; — Léon Bernard et Læderich, Le foie dans les affections du rein. *Presse médicale*, 9 mars 1908 ; — Sur l'état clair des cellules hépatiques. *Presse médicale*, 15 juillet 1908.

ceux-ci les cellules claires sont en petit nombre, à moins que les animaux n'aient été soumis à un régime alimentaire spécial, composé presque exclusivement d'hydrates de carbone (1) ; tandis que dans le cas de surcharge glycogénique elles forment la majorité et parfois la totalité des cellules hépatiques. MM. Léon Bernard et Læderich rapprochent cet état clair avec surcharge glycogénique des aspects cellulaires décrits par M. Nattan-Larrier (2), dans le foie des nouveau-nés, par M. Ribadeau-Dumas (3), dans le foie d'animaux atteints d'anémie expérimentale, par MM. Aubertin et Hébert (4), dans le foie de cobayes intoxiqués chroniquement par de l'absinthe.

Nous n'étudierons pas ici la structure normale de la cellule hépatique ; rappelons que c'est une cellule claire,

(1) La figure d'Affanessieff citée par MM. Léon Bernard et Læderich comme exemple de surcharge glycogénique consécutive à un régime hydrocarboné, représente un foie de chien dont la teneur en glycogène, d'après la légende explicative, était de 70 p. 1000. Cette proportion est peut-être forte, en effet, pour un foie de chien ; elle n'est que normale pour un foie de lapin ou de cobaye. Cette figure est reproduite dans Chantemesse et Podwyssotsky, *Les processus généraux*, t. I, p. 220.

(2) Nattan-Larrier, *Soc. de biol.*, 27 juin 1903.

(3) Ribadeau-Dumas, *Soc. de biol.*, 27 juin 1903.

(4) Aubertin et Hébert, Hyperhépatie et surcharge glycogénique du oie dans l'intoxication alcoolique expérimentale. *Soc. de biol.*, 6 juin 1908. « L'architecture de la glande est difficile à reconnaître, car toutes les cellules sont considérablement hypertrophiées et arrivent à se toucher, restreignant ainsi considérablement le calibre des capillaires... Elles forment une nappe cellulaire homogène où l'on ne reconnaît plus de trabécules. » Les auteurs comparent l'aspect de ces cellules claires dont les mailles protoplasmiques étirées délimitent des logettes volumineuses vides de la substance qui les remplissait à celui des spongiocytes de la surrénale. Le foie des témoins était nettement trabéculaire et composé de cellules sombres.

qu'elle soit pleine ou vide de glycogène. On peut se rendre compte, en se reportant aux dessins démonstratifs de MM. Gilbert et Jomier (1), que la constatation, sur une coupe de foie convenablement fixé, de l'état clair de toutes les cellules hépatiques ne suffit pas pour affirmer la présence dans ces cellules de glycogène.

Mais si l'on ne peut soutenir que l'aspect clair de la cellule hépatique soit lié nécessairement à la présence de glycogène dans les mailles de son protoplasme, on peut constater des variations dans le volume et l'aspect de ces cellules claires.

Nous avons recherché si, toute question de cellule claire ou sombre mise à part, on trouvait des modifications soit du volume et de l'aspect des cellules hépatiques, soit de leur richesse en glycogène, en réalisant quelques-unes des conditions dans lesquelles MM. Léon Bernard et Læderich ont observé la surcharge glycogénique.

Une première précaution expérimentale à prendre, pour se mettre à l'abri des causes d'erreur provenant d'une alimentation différente, est de placer les animaux expérimentés et les témoins dans les mêmes conditions de vie et surtout de nourriture.

Nous avons étudié histologiquement le foie de lapins et de cobayes ayant subi soit la néphrectomie, soit la ligature uretérale unilatérale. A chaque animal opéré était adjoint, dès le début de l'expérience, un animal témoin de la même portée ou, à défaut, d'un âge et d'un poids

(1) Gilbert et Jomier, Cellules hépatiques claires. *Presse médicale*, 3 juin 1908 ; — Les cellules hépatiques claires. *Presse médicale*, 20 janvier 1909.

voisins. Les animaux opérés et leurs témoins, placés dans la même cage, avaient par suite à leur disposition la même quantité et la même variété de nourriture. Dans deux expériences, l'animal opéré et son témoin étant séparés, nous avons pesé chaque jour la quantité d'aliments donnés à chaque animal. Le poids des aliments retrouvés le lendemain dans leur cage donnait par différence le poids des aliments réellement ingurgités. Dans ces deux expériences, la quantité de nourriture était suffisante pour que les animaux pussent manger à leur faim. Les animaux opérés et leurs témoins mangèrent, à peu de choses près, la même quantité d'aliments, malgré les variations de poids survenues au cours de l'expérience en faveur soit de l'opéré, soit de son témoin.

Chaque animal expérimenté fut sacrifié en même temps que son témoin et les inclusions histologiques pratiquées simultanément, dans les mêmes conditions.

Le foie de tous ces animaux, tant des témoins que des opérés, est composé uniformément de cellules claires, strictement juxtaposées. Les coupes présentent toutes le même aspect. Si l'on compare notamment les coupes provenant d'un animal et celles de son témoin, coupes ayant subi exactement les mêmes manipulations, on ne voit aucune différence dans l'aspect, la clarté, la taille des cellules.

La disposition du glycogène a été étudiée à l'aide de la gomme iodée sur des coupes de fragments fixés à l'alcool absolu. Cette méthode permet d'étudier la topographie du glycogène hépatique dans le lobule, mais elle devient, au delà d'une certaine richesse de l'organe en cette substance, insuffisante pour en évaluer la quantité. Quand le glycogène oc-

cupe la totalité du lobule hépatique, on ne peut apprécier sa richesse en glycogène qu'en se basant sur la teinte plus ou moins foncée des blocs de glycogène que la gomme iodée a teintés en brun acajou. D'une légère variation dans l'épaisseur de la coupe, possible même si celle-ci a été pratiquée avec un bon microtome, découlera une erreur dans la comparaison de la richesse en glycogène de deux coupes différentes.

Nous ne pouvons dire exactement à partir de quelle richesse du foie en glycogène le lobule est rempli dans toute son étendue par cette substance. Le foie d'un des cobayes témoins de l'expérience 24 ne renfermait que 8 grammes 75 p. 1000 de glycogène et cependant tout le lobule est déjà teinté en brun par la gomme iodée (1). Or, comme on trouve souvent dans le foie de lapins ou de cobayes normaux une proportion de glycogène de 60 à 75 p. 1000, la marge est considérable.

C'est en la goûtant que les anciens analysaient l'urine des diabétiques ; l'évaluation quantitative du glycogène d'après la teinte plus ou moins foncée que donne la gomme iodée est presque aussi simple, mais aussi inexacte.

Puisqu'il s'agit, en l'espèce, d'une substance chimiquement définie dont on peut évaluer la quantité d'une façon

(1) Dans la figure de MM. Léon Bernard et Læderich représentant la surcharge glycogénique d'un lapin, le glycogène n'occupe qu'une partie du lobule hépatique, ce qui ne correspond qu'à une faible teneur du foie en glycogène. Chez le lapin et le cobaye, quand le glycogène est peu abondant, il se localise autour de la veine sus-hépatique, contrairement à ce qui se passe chez le chien. Nous n'avons pas eu l'occasion de le voir massé autour de l'espace porte, comme dans la figure de MM. Bernard et Læderich.

exacte, c'est au dosage chimique du glycogène qu'il faut avoir recours ; la balance est ici plus sensible et plus précise que l'œil de l'histologiste.

Nous avons dosé le glycogène par le procédé de Fränkel, modifié par M. Garnier (1), qui consiste à précipiter les matières albuminoïdes et à extraire le glycogène par l'acide trichloracétique à 4 0/0. M. Garnier a montré que ce procédé fournit un glycogène exempt de matières albuminoïdes et permet une extraction au moins aussi complète que celle obtenue par la méthode de Brücke-Külz. Nous avons du reste vérifié la pureté du glycogène ainsi préparé par sa saccharification, à l'autoclave, avec de l'acide chlorhydrique étendu ; nous avons toujours ainsi obtenu le chiffre théorique de glucose, si l'on admet, avec M. Gautier, que 97,8 de glycogène du foie de lapin agissent sur la liqueur de Fehling, après hydrolyse, comme 100 de glucose anhydre.

Le dosage du glycogène a été pratiqué sur la totalité du foie, après prélèvement des fragments nécessaires à l'examen histologique. M. Sérégé, Jovane, Pincherle ont prétendu en effet que la teneur en glycogène des divers lobes du foie était différente ; quoi qu'il en soit de l'exactitude de cette théorie, les chiffres que nous avons obtenus correspondent à la richesse totale du foie en glycogène.

Si l'on se reporte aux résultats consignés dans le présent tableau, on verra que les teneurs en glycogène du foie d'un animal opéré et de son témoin peuvent différer dans une assez grande proportion. On trouve, par exemple, 40 grammes p. 1000 de glycogène dans le foie de l'un contre 72 gram-

(1) Garnier, *Journal de physiol. et de path. gén.*, 1899, n° 2.

mes dans le foie de l'autre, 26 contre 8, 47 contre 68 (1). Dans deux cas, le foie de l'opéré contient plus de glycogène que le foie du témoin ; dans trois cas, c'est le foie du témoin qui est le plus riche.

Nous n'avons dosé que dans une seule expérience la quantité de glycogène contenu dans le foie d'animaux ayant subi des injections d'urine, répétées pendant sept semaines. En ne tenant pas compte d'un cobaye dont l'estomac fut trouvé vide d'aliments, on voit que le foie d'un cobaye ayant résisté sans maigrir aux injections n'est pas plus riche en glycogène que le foie des animaux témoins.

La plupart de ces animaux en expérience avaient un foie riche en glycogène ; ils avaient été nourris convenablement, mais l'état normal ne consiste-t-il pas pour l'animal — et aussi pour l'homme — dans la satisfaction de son appétit ? Quand nous avons supprimé toute nourriture à nos animaux, le glycogène a disparu du foie de l'opéré d'une façon aussi complète que du foie du témoin.

Ces quelques expériences ne nous ont donc pas permis de constater une augmentation de la teneur en glycogène du foie des animaux ayant subi la suppression d'un rein. Cette surcharge glycogénique est peut-être réalisable dans d'autres conditions, mais on ne pourra en affirmer l'existence qu'en constatant, par des dosages, l'augmentation de la quantité de cette substance dans le foie. Il sera indispensable aussi de soumettre les témoins au même ré-

(1) L'expérience 24 montre en outre que chez des animaux soumis au même régime et sacrifiés à huit jours d'intervalle, le glycogène peut, malgré la continuation d'une alimentation identique, tomber de 72 et 40 à 26 et 8 p. 1000.

TABLEAU I.

EXPÉRIENCES	OPÉRATIONS PRATIQUÉES	Poids de l'animal	Poids du foie	Rapport du poids du foie au poids du corps	Teneur du foie en glycogène pour 1000
24	Cobaye. Néphrectomie unilatérale. Tué six semaines après.	678	28	4,1 0/0	40
	Cobaye témoin.	531	25	4,7	72
24	Cobaye. Ligature unilatérale de l'uretère. Tué 7 semaines après.	495	20	4	26
	Cobaye témoin.	560	22	3,9	8
25	Lapin. Néphrectomie unilatérale. Tué 2 mois 1/2 après.	2.432	142	5,8	82
	Lapin témoin.	1.432	82	5,7	77
26	Lapin. Ligature unilatérale de l'uretère. Tué un an après.	3.575	177	4,9	47
	Lapin témoin.	3.193	150	4,6	68
27	Cobaye. Néphrectomie unilatérale. Tué 84 jours après.	660	23	3,4	54
	Cobaye témoin.	888	33	3,7	63
27	Cobaye. Néphrectomie unilatérale. Tué 3 mois après opération et après 4 jours de jeûne.	605	17	2,8	Traces indosables
	Cobaye témoin.	740	22	2,9	Traces indosables

Tableau II.

EXPÉRIENCE	OPÉRATIONS PRATIQUÉES	Poids de l'animal	Poids du foie	Rapport du poids du foie au poids du corps	Teneur du foie en glycogène pour 1000
32	Cobaye. Injections sous-cutanées de 85 cc. d'urine pendant sept semaines.	587	19	3,23	25
	Cobaye idem (estomac vide).	495	19	3,83	Traces
	Cobaye témoin.	665	24	3,69	35
	Cobaye témoin.	705	25	3,54	40

gime pendant assez longtemps ; l'équilibre glycogénique du foie ne s'établit pas en un jour et l'on ne peut raisonnablement comparer la vie précaire et bousculée du lapin de marché à celle du sédentaire bien nourri que devient l'animal soumis à une expérience de longue durée.

Si l'état normal de la cellule hépatique vivante est d'être claire et de contenir du glycogène, c'est sous un aspect tout différent que se présente ordinairement le foie d'hôpital prélevé dans les délais d'autopsie. Le glycogène y fait défaut ; les cellules, rétractées, ont pris un aspect homogène ; de leur écartement sont nés des espaces intertrabéculaires et le lobule hépatique se présente alors à l'œil, aussi net que sur un schéma. Quand par exception les cellules hépatiques, contiguës les unes aux autres, ont conservé leurs

dimensions, leur aspect clair, le médecin les considère comme altérées. On peut se demander si certains aspects, décrits notamment sous le nom de tuméfaction transparente, ne représentent pas simplement la persistance après la mort de la structure normale de la cellule hépatique. Un état analogue a été décrit notamment dans l'urémie par M. Gaume. Chez deux urémiques nous avons retrouvé cette persistance de l'état clair et de la structure réticulée de la cellule normale. Dans un de ces cas, où la recherche du glycogène par la gomme iodée put être faite, on constatait sa présence dans presque toutes les cellules.

Le foie de l'animal de laboratoire, mort spontanément et dont l'autopsie a dû être différée, présente un aspect analogue à celui du foie humain cadavérique. Il n'en est pas toujours de même du foie d'un animal sacrifié en bonne santé apparente. Le glycogène se détruit après la mort, mais cette destruction, rapide au début, ne tarde pas à se ralentir ; si le foie ne contient que peu de glycogène, celui-ci disparaît entièrement ; s'il en renferme une quantité notable, on en retrouve encore une grande proportion vingt-quatre heures après la mort. La vitesse de destruction du glycogène dépend d'ailleurs d'un grand nombre de conditions au premier rang desquelles se place la température. Le foie d'un de nos cobayes contenait, au moment de la mort, 41 gr. 9 p. 1000 de glycogène ; maintenu pendant vingt-cinq heures à une température voisine de 0°, il renfermait encore 38 gr. 8 p. 1000 de cette substance. Le 6 août, dans un foie de cobaye maintenu dans une atmosphère humide, à la température du laboratoire, le glycogène tombait de 35 gr. 60 p. 1000 à 16 gr. 40. Dans un autre foie il pas-

sait de 40 gr. 60 à 11 gr. 20. Chez l'un, le glycogène occupe toute l'étendue du lobule ; toutes les cellules sont restées claires et d'aspect normal et la coupe est superposable à celle provenant de la pièce fixée immédiatement après la mort. Chez l'autre, le pourtour du lobule est presque dégarni de glycogène ; les cellules ne sont devenues granuleuses et d'aspect homogène qu'autour des espaces portes.

Chez l'homme, quand le foie contient du glycogène, il ne se détruit pas complètement et c'est sur sa persistance longtemps après la mort que M. Lacassagne a basé sa méthode médico-légale de la docimasie hépatique. On peut donc penser que dans certains cas, tout au moins, la conservation de l'état clair de la cellule hépatique chez les individus autopsiés à l'amphithéâtre est liée à la persistance du glycogène. La présence de glycogène dans la cellule hépatique s'oppose à sa rétraction, aussi bien quand elle est due à l'altération cadavérique qu'à l'emploi de fixateurs défectueux.

La constatation de glycogène dans un foie cadavérique n'autorise du reste pas à parler d'une surcharge glycogénique dont l'existence ne pourrait être démontrée que par le dosage combiné du glycogène resté dans le foie et du sucre formé aux dépens de la portion détruite.

EXPÉRIENCES

§ 1. — Néphrectomies et ligatures bilatérales.

Exp. 1. — *Cobaye.* Le 21 mars 1907, néphrectomie gauche.

Le 27 mars, à 4 heures, néphrectomie droite.

Sacrifié, en bonne santé apparente, le 28, à 11 heures, soit 19 heures après la dernière opération.

L'estomac contient des aliments ; le foie est d'aspect normal, non congestionné : il ne s'écoule pas de sang à la coupe. Les autres organes paraissent normaux.

Examen histologique. — Le foie est formé de cellules claires, juxtaposées. Il n'y a pas trace de congestion ; on ne voit quelques globules rouges qu'à la périphérie. Autour des espaces portes, quelques très rares cellules sombres, granuleuses. Le bord de la coupe qui répond à la section par le rasoir est formé de cellules granuleuses.

La recherche du glycogène par la gomme iodée montre la persistance d'un anneau glycogéné autour des veines sus-hépatiques. Dans certains lobules, le glycogène manque complètement. Par places, des traînées glycogénées joignent les veines sus-hépatiques en dessinant un lobule biliaire.

Exp. 2. — *Lapin*, 2.300 grammes. Le 9 décembre 1907, ligature double des uretères. On lui fait ingérer 32 centimètres cubes d'une solution de glucose à 70 0/0.

Tué 24 heures après ; il pèse alors 2.245 grammes.

Urée du sang (hypobromite sur extrait alcoolique repris par l'eau), 0 gr. 95 p. 1000.

Foie : 0,46. Muscles, 1,86.

Le foie a une teneur en glycogène de 9 p. 1000.

Examen histologique. — Le foie est formé de grandes cellules claires strictement juxtaposées. Entre les cellules on ne voit ni globules rouges, ni leucocytes. Pas de cellules sombres, pas d'altérations nucléaires. Les cellules périportales sont un peu plus grandes que les cellules péri-sus-hépatiques.

La coupe d'une pièce fixée à l'alcool absolu montre le glycogène réparti autour des veines sus-hépatiques en une couronne occupant près de la moitié du lobule : en certains points les anneaux glycogénés péri-sus-hépatiques se rejoignent.

Exp. 3. — *Lapin.* Le 30 janvier 1907, ligature double des uretères.

Tué 48 heures après. Le péritoine renferme 8 centimètres cubes d'un liquide jaune, se coagulant, contenant de l'albumine.

Dosages d'urée (par l'hypobromite) :

Sang	2 gr. 38 p. 1000
Foie	1 » 17
Graisse	0 » 51

Exp. 4. — *Lapin.* Le 19 décembre 1907, ligature double des uretères.

Urée du sang avant la ligature (par l'hypobromite sur l'extrait alcoolique repris par l'eau), 0 gr. 15 p. 1000.

Urée du sang deux heures et demie après la ligature : 0 gr. 15.

Urée du sang 24 heures après : 0 gr. 85.

Urée du sang 48 heures après : 3 gr. 16.

Tué 48 heures après :

Foie, urée (sur l'extrait alcoolique repris par l'eau), 3 gr. 60 p. 1000.

Muscles, 2 gr. 67.

Le foie et les muscles ne contiennent pas de glycogène.

Exp. 5. — *Lapin*, 2.500 grammes. Le 19 décembre 1907, ligature double des uretères.

24 heures après : urée du sang, 0 gr. 92 p. 1000.

48 heures après, sacrifié.

Urée du sang, par l'hypobromite sur l'extrait alcoolique repris par l'eau : 3 gr. 53 ; après défécation par le sous-acétate de plomb.3 gr.; sur l'extrait repris par l'alcool absolu, puis par l'eau, 2 gr. 96. Azote total, 4 gr. 41.

Foie, urée par l'hypobromite sur l'extrait alcoolique repris par l'eau : 1 gr. 48 p. 1000.

Muscles, urée : 2 gr. 48.

Poumon, urée : 1 gr. 98.

Exp. 6. — *Lapin*, 2.350 grammes. Le 9 décembre 1907, ligature double des uretères.

24 heures après : urée du sang (par l'hypobromite sur l'extrait alcoolique repris par l'eau), 1 gr. 21 p. 1000.

48 heures après : 2 gr. 41.

72 heures après : 1 gr. 82.

Mort la nuit suivante. Autopsie tardive.

Examen histologique. — Globules rouges nombreux dans la lumière des vaisseaux, rares entre les cellules ; leucocytes très rares Cellules hépatiques d'aspect homogène, rétractées et creusées de vacuoles claires ; pas d'altérations nucléaires.

Exp. 7. — *Lapin*, 2.145 grammes. Le 24 octobre 1907, à midi, néphrectomie double ; après l'opération, injection intrapéritonéale d'une solution de 25 grammes de glucose dans 85 centimètres cubes d'eau.

Le 25 octobre, il pèse 1.975 grammes. Tué à 11 heures, par section de la carotide, 23 heures après l'opération.

L'estomac est plein d'aliments. Pas de diarrhée. Les organes, y compris le foie, sont exsangues.

Poids du foie : 65 grammes.

Examen histologique. — Le foie est formé de cellules claires juxtaposées strictement. Elles sont de dimensions et d'apparence normales. On ne voit sur la coupe que de très rares cellules foncées, granuleuses, réparties sans ordre apparent ; leur noyau est normal. Quelques globules rouges dans les capillaires.

Les cellules sont très riches en graisse ; toutes en possèdent, les

unes sous forme de points très fins, le plus grand nombre sous forme de gouttelettes arrondies, atteignant jusqu'à la dimension d'un noyau et situées principalement à la périphérie de la cellule. La graisse est située surtout dans la cellule hépatique ; les cellules de Kupfer ne renferment que des points très ténus.

L'examen d'une coupe traitée par la gomme iodée montre l'absence totale de glycogène.

Exp. 8. — *Chien*, 17 kilos 500. Endormi par l'injection intrapéritonéale de chloral-morphine. Le 28 septembre 1906, à 4 heures, ligature double des uretères.

L'animal ne mange pas : il boit et vomit ; le 30, au soir, il marche encore dans sa cage.

Le 1er octobre, somnolence légère ; pas de convulsions ; il vomit un liquide verdâtre.

Mort spontanément à une heure. Survie de 69 heures.

Foie prélevé immédiatement. La vésicule biliaire contient 20 centimètres cubes d'une bile très verte et très foncée.

Examen histologique. — Les cellules hépatiques sont juxtaposées ou séparées par de nombreux globules rouges. Les veines portes et sus-hépatiques sont remplies de globules rouges entassés. La congestion s'étend à tout le lobule, avec prédominance autour des veines sus-hépatiques. A ce niveau, les travées hépatiques, très diminuées de volume, sont séparées par des globules rouges se continuant avec ceux qui occupent la lumière de la veine sus-hépatique. Par suite de cette compression les travées hépatiques prennent un aspect déchiqueté ; certaines cellules hépatiques sont complètement isolées des cellules voisines par les globules rouges. Cet état congestif se prolonge, en diminuant légèrement, jusqu'à l'espace porte.

A milieu des globules rouges on voit les cellules de Kupfer isolées de la travée hépatique et des leucocytes en nombre restreint. Le protoplasme des cellules est foncé, d'aspect homogène, prenant la coloration de façon diffuse. Les noyaux ne présentent pas d'altérations. La graisse est en quantité modérée, disséminée dans la cellule.

Dosages d'urée (par l'hypobromite de soude sur l'extrait alcoolique repris par l'eau) :

Foie	3 gr. 62	d'urée p. 1000
Rate	3 » 66	—
Cerveau	4 » 16	—
Muscles	3 » 84	—
Sang total	2 » 56	—

Exp. 9. — *Chien*, 16 kilos. Le 20 septembre 1906, ligature double des uretères (chloral-morphine).

Mort au bout de 28 heures. Foie prélevé deux heures après la mort.

Examen histologique. — Les cellules hépatiques sont très diminuées de volume ; entre elles, les espaces intertrabéculaires sont remplis de files triples ou quadruples de globules rouges. De place en place, les travées sont disloquées et quelques cellules complètement isolées. Les intervalles entre les cellules sont bourrés de globules rouges. Cette congestion dissociante est généralisée, avec prédominance au niveau des veines sus-hépatiques. Le protoplasme de la cellule paraît homogène, foncé et se colore fortement. La graisse n'existe qu'en petite quantité, disposée par points sur toute l'étendue de la cellule. Les noyaux paraissent normaux. Au centre de la coupe les globules rouges ne sont plus reconnaissables et l'on ne voit entre les cellules que des débris filamenteux acidophiles. On ne voit qu'une petite quantité de leucocytes.

Exp. 10. — *Chien*, 10 kilos. Le 17 août 1906, on l'endort par injection intrapéritonéale de chloral-morphine. Ligature des uretères à 3 heures. Le lendemain le chien vomit et ne mange rien.

Tué le 19, à 8 heures du soir, soit 53 heures après l'opération.

Foie d'aspect normal, un peu pâle.

Examen histologique. — Les cellules de la périphérie de la coupe sont normales, claires, juxtaposées les unes aux autres ou séparées par quelques globules rouges. Dans la partie centrale de la coupe, entre les cellules rétractées, débris de globules rouges et quelques leucocytes. Sur une coupe provenant d'un morceau fixé à l'alcool absolu, traitée par le bleu de méthylène-éosine, le protoplasme se

colore d'une façon diffuse et assez intense en bleu ; il se colore également par le rouge neutre.

Dosages d'urée (par l'hypobromite de soude sur l'extrait alcoolique repris par l'eau) :

Foie	0 gr. 93	d'urée p. 1000
Rate	1 » 18	—
Muscles	1 » 62	—
Sang total	1 » 62	—

Exp. 11. — *Lapin.* Le 21 décembre 1907, ligature double des uretères par voie lombaire.

Tué 48 heures après l'opération.

On prélève 25 grammes de foie qu'on triture avec 45 milligrammes de nicotine dans 5 centimètres cubes d'eau, pendant 10 minutes. Après filtration sur une compresse et lavages successifs du résidu, on obtient 30 centimètres cubes de liquide qu'on injecte dans une veine auriculaire d'un lapin de 1.910 grammes à la vitesse de 1 centimètre cube par minute. Après l'injection de 1 centimètre cube, le lapin présente de la dyspnée, du myosis. Après l'injection de 5 centimètres cubes, la respiration s'arrête, puis reprend. La dyspnée continue jusqu'à la fin de l'injection. La quantité totale de liquide injecté est de 29 centimètres cubes. Le lapin détaché, on constate une paralysie complète du train postérieur, presque complète du train antérieur. Une demi-heure après, la paralysie et le myosis ont disparu ; la dyspnée persiste.

Le lendemain, le lapin semble bien portant ; il a un peu de diarrhée.

Il est trouvé mort le surlendemain matin.

Exp. 12. — *Lapin*, 2.235 grammes. Le 10 mars 1908, ligature double des uretères par voie lombaire.

Tué 24 heures après. La cavité péritonéale contient 30 centimètres cubes environ d'un liquide jaune clair, limpide, coagulable par la chaleur. Le foie est d'apparence normale.

Dosages d'urée :

Sang total.	0 gr. 78 par 1000
Foie.	1 » 75

Le foie, prélevé immédiatement après la mort, renferme 8 gr. 12 de glycogène p. 1000.

Examen histologique. — Foie formé de cellules claires juxtaposées. Pas de congestion. Sur le bord de la coupe, quelques cellules granuleuses dont le noyau n'est pas altéré.

Un lapin témoin, soumis au même régime et du poids de 2 kilos, est sacrifié en même temps. Son foie renferme une proportion de glycogène de 5 gr. 76 p. 1000.

On pèse 0 gr. 1074 de nicotine et on l'étend de 10 centimètres cubes d'eau distillée.25 grammes du foie du lapin opéré sont broyés durant dix minutes avec la moitié de cette solution de nicotine. Il en est fait de même, d'autre part, avec le foie du lapin témoin. En filtrant sur une compresse le liquide obtenu et en reprenant plusieurs fois le magma hépatique par de l'eau, on obtient de part et d'autre 30 centimètres cubes de liquide. Le liquide provenant du témoin est injecté dans une veine auriculaire d'un lapin de 2.120 grammes, à la vitesse de 1 centimètre cube par minute. L'animal meurt après l'injection de 10 centimètres cubes, soit 0 gr. 018 de nicotine. Toxicité par kilo, 8 mmg. 4.

Le liquide provenant du lapin ligaturé est injecté de même à un lapin de 2.050 grammes. L'animal meurt après l'injection de 5 centimètres cubes, soit 0 gr. 009 de nicotine.Toxicité par kilo, 4 mmg. 3.

Exp. 13. — *Chien*, 10 kilos. Le 14 juin 1907, ligature double des uretères. Avant de l'endormir par l'injection intrapéritonéale de chloral-morphine, on prélève du sang dans la veine saphène.

23 heures après l'opération, on lui fait ingérer 30 grammes de glucose, en solution dans de l'eau. Deux heures après, on le tue, soit 25 heures après la ligature des uretères.

Avant l'opération, le sang contenait : 0 gr. 88 p. 1000 de glucose.
23 heures après — 0 » 67 —
2 heures après l'ingestion de glucose : 0 » 93 —

Examen histologique. — Le foie est composé uniformément de grandes cellules claires, strictement juxtaposées. On n'aperçoit pas de cellules sombres : pas d'altérations nucléaires. Entre les cellules il

n'y a point de globules rouges ; on ne voit de leucocytes qu'en nombre restreint. Sur une coupe traitée par la gomme iodée, on ne voit pas de glycogène.

Exp. 14. — *Lapin*, 2.205 grammes. Le 22 novembre 1907, ligature bilatérale des uretères.

Tué 14 heures après. Poids du foie : 79 grammes.

Dosages d'urée, par l'hypobromite sur l'extrait alcoolique repris par l'eau :

Sang	0 gr.	81 p.	1000
Foie	0 »	85	—
Graisse	0 »	85	—
Muscles	1 »	85	—
Muscles (par le procédé de Mœrner)	1 »	50	—
Bile	2 »	50	—

Matières fécales de la première portion de l'intestin grêle	1,15
— deuxième portion —	1,60
— du cæcum	0,60
— du rectum	0,48

Exp. 15. — *Lapin*. Le 15 décembre 1906, ligature double des uretères.

Tué 48 heures après, par saignée de la carotide.

Examen histologique. — Pas de congestion. Foie formé de cellules claires ; pas de cellules granuleuses.

Exp. 16. — *Lapin*, 2.750 grammes. Le 10 juin 1907, à 4 heures, néphrectomie bilatérale.

Mort le 13 juin, à 3 heures. Survie 71 heures.

Autopsie faite immédiatement après la mort.

Examen histologique. — Peu de congestion, quelques globules rouges autour des veines sus-hépatiques. Cellules claires, juxtaposées ; pas d'altérations nucléaires ; pas de graisse.

Exp. 17. — *Grenouilles*. Du 19 juin au 6 août 1907, ligature bilatérale des uretères de six grenouilles. Les unes moururent spontanément ; d'autres furent tuées 24 et 48 heures après la ligature.

Examen histologique. — Les cellules sont grandes, claires, granuleuses dans certaines parties de la cellule. Pas de cellules atrophiées, en dégénérescence granuleuse.

§ 2. — Ligature temporaire des veines rénales.

Exp. 18. — *Chien*, 15 kilos. Le 23 mai 1907, à 4 heures, ligature temporaire des deux veines rénales, pendant dix minutes ; l'anesthésie ayant été obtenue par l'injection intrapéritonéale de chloral-morphine.

Le lendemain matin il va bien. A 5 heures, il est somnolent ; on le tue à 6 heures, soit 26 heures après l'opération.

Le foie paraît un peu congestionné.

Examen histologique. — Congestion très légère. Toutes les cellules hépatiques sont claires, juxtaposées ; pas de cellules granuleuses. Graisse assez abondante, répartie uniformément ; pas de graisse dans les cellules de Kupfer.

Exp. 19. — *Chien*, 17 kilos. Le 11 juin 1907, endormi par l'injection intra-péritonéale de chloral-morphine. Ligature temporaire et simultanée des deux veines rénales, pendant un quart d'heure. Les reins se gonflent et surtout deviennent durs. Le réveil est assez lent à se produire. L'urine prélevée immédiatement après l'opération renferme des traces d'albumine.

12. — Le chien paraît un peu fatigué ; il n'a pas mangé.

13. — Il va un peu mieux ; il n'a pas mangé.

14. — Il mange la moitié d'une assiette de soupe.

Il meurt dans la nuit du 14 au 15.

Autopsie faite le 15, à 4 heures. La vessie contient 25 centimètres cubes d'urine claire, renfermant 2 gr. 50 d'albumine par litre. Le péritoine renferme un liquide hémorragique, louche, assez abondant. Le foie est d'aspect normal ; les reins sont congestionnés, durs.

Examen histologique. — Congestion très accusée du foie, prédo-

minant autour des veines sus-hépatiques. A ce niveau les travées hépatiques sont atrophiées et disloquées.

Exp. 20. — *Chien*, 7 kilos. Le 14 octobre 1907, ligature temporaire des deux veines rénales. Une pince dont le mors est muni d'un tube de caoutchouc est placée sur la veine rénale droite ; une autre sur la veine rénale gauche ; elles sont laissées en place durant un quart d'heure.

Le 15, va bien, très vif. Pas d'urine dans la vessie.

Le 16, va bien, mange. Même état les jours suivants.

Ne paraît pas s'être ressenti de l'intervention.

Exp. 21. — *Lapin*, 2.160 grammes. Le 28 mai 1907, à 4 heures néphrectomie droite par voie lombaire ; ligature de la veine rénale gauche pendant dix minutes, après destruction de toute adhérence de l'organe avec le péritoine. Le rein se gonfle et surtout devient très dur, de teinte violacée.

Le 29 mai, le lapin va bien ; il a rendu 100 centimètres cubes d'urine contenant 0 gr. 50 d'albumine par litre.

Le 30, il va bien ; a rendu 150 centimètres cubes d'urine contenant des traces extrêmement légères d'albumine.

Le 31, il pèse 2.030 grammes. A 5 heures.on pratique de nouveau la ligature de la veine rénale gauche pendant 10 minutes. Le rein se gonfle et prend une teinte violacée.

Le 1er juin, va bien et mange ; il a rendu 140 centimètres cubes d'urine renfermant 35 centigrammes d'albumine par litre.

Le 3,va bien ; a rendu en 48 heures 340 centimètres cubes d'urine contenant des traces légères d'albumine.

Le 4, ligature de la veine rénale gauche pendant 40 minutes. Le rein , avant l'opération , est hypertrophié et sort difficilement à travers la plaie ; il est mou. Quand la pince est placée sur la veine rénale, le rein devient dur. Après qu'on l'a enlevée,le rein redevient mou, mais reste gros. Pendant l'opération, le lapin rend une urine abondante, claire, contenant une assez forte proportion d'albumine.

Le 5,va bien : son urine renferme 2 gramme d'albumine par litre.

Le 6, va bien : dans l'urine il n'y a plus que des traces très légères d'albumine.

Exp. 22. — *Lapin*. 2.500 grammes. Le 27 mai 1907, ligature temporaire des veines rénales. Les pinces sont laissées en place dix minutes. Les quelques gouttes d'urine recueillies dans la vessie après l'opération ne contiennent pas d'albumine.

Le 28 mai, le lapin va très bien ; il a peu mangé et n'a pas uriné.

Le 29, le lapin n'a rendu que 11 centimètres cubes d'urine légèrement albumineuse.

Le 30, va bien ; a rendu 60 centimètres cubes d'urine très légèrement albumineuse.

§ 3. — Ligatures uretérales et néphrectomies unilatérales.

Exp. 23. — Le 22 octobre 1906, deux lapins âgés de deux mois, de la même portée, sont placés dans la même cage et soumis à une nourriture commune.

L'un, du poids de 890 grammes, est opéré de ligature de l'uretère gauche ; l'autre, du poids de 875 grammes, sert de témoin.

Le 30 novembre, l'opéré pèse 1.080 gr. ; le témoin, 1.235
Le 14 décembre, — 1.145 » ; — 1.635
Le 25 décembre, — 1.145 » ; — 1.605

On les tue le 25 décembre, soit deux mois après l'opération. Les deux animaux ont un foie d'aspect normal et l'estomac rempli d'aliments.

Le rein gauche du lapin opéré est volumineux et réduit à une coque translucide distendue par un liquide jaune clair ; il ne reste plus trace de substance rénale.

Examen histologique. — Le foie des deux animaux présente le même aspect ; il est formé de grandes cellules claires juxtaposées sans ordre apparent. Sur le bord de la coupe quelques cellules plus petites, granuleuses, en très petit nombre ; pas d'altérations nucléaires.

Sur les coupes d'une pièce fixée à l'alcool absolu et traitées par la gomme iodée, on voit le glycogène répandu uniformément dans toute l'étendue du lobule.

Exp. 24. — Le 9 octobre 1907, on lie l'uretère gauche d'un cobaye du poids de 412 grammes et on enlève le rein gauche d'un cobaye du poids de 590 grammes et celui d'un autre cobaye du poids de 542 grammes.

Ces trois cobayes sont placés dans la même cage.

Trois cobayes du poids de 552, 430 et 402 grammes servent de témoins et sont placés ensemble dans une autre cage.

Chaque jour on pèse les aliments donnés à chacun de ces lots. Le poids des aliments demeurés le lendemain dans la cage donne, par différence, le poids des divers aliments ingurgités. Les aliments étaient donnés en quantité suffisante pour qu'on en retrouvât le lendemain.

Du 10 au 19 octobre ;

Les opérés ont mangé 1.954 grammes de choux et d'herbe ; 926 grammes de pain ;

Les témoins ont mangé 2.008 grammes de choux et d'herbe ; 846 grammes de pain.

Le 19 octobre, un des cobayes opérés se sauve et ne peut être retrouvé. On supprime un des cobayes témoins.

Du 20 au 22 octobre :

Les opérés ont mangé 440 grammes de choux ; 271 grammes de pain ;

Les témoins ont mangé 439 grammes de choux ; 286 grammes de pain.

Du 23 au 29 octobre les aliments n'ont pu être pesés.

Du 29 octobre au 5 novembre :

Les opérés ont mangé 1.212 grammes de choux ; 594 grammes de pain.

Les témoins ont mangé 1242 grammes de choux ; 581 grammes de pain.

Du 6 au 18 novembre :

Les opérés ont mangé 1.195 grammes de carottes ; 115 grammes de pommes de terre ; 800 grammes de choux ; 886 grammes de pain ;

Les témoins ont mangé 1.165 grammes de carottes ; 145 grammes

de pommes de terre ; 529 grammes de choux ; 888 grammes de pain.

Du 19 au 27 novembre :

Les opérés ont mangé 1.503 grammes de choux ; 698 grammes de pain.

Les témoins ont mangé 1.369 grammes de choux ; 673 grammes de pain ;

Le 27 novembre, on sacrifie le cobaye opéré de néphrectomie unilatérale et un cobaye témoin, soit six semaines après l'opération.

Du 28 novembre au 4 décembre :

L'opéré restant a mangé 537 grammes de choux ; 303 grammes de pain.

Le témoin restant a mangé 690 grammes de choux ; 306 grammes de pain ;

Le 4 décembre, on sacrifie le cobaye opéré de ligature unilatérale et le témoin, soit sept semaines après l'opération.

L'alimentation des jours précédant la mort étant la plus importante au point de vue de la teneur du foie en glycogène, en voici le détail :

	Choux mangés par les opérés grammes	Choux mangés par les témoins grammes	Pain mangé par les opérés grammes	Pain mangé par les témoins grammes
21 novembre . .	155	190	75	82
22 — . .	185	170	80	55
23 — . .	176	164	65	75
24 — . .	182	166	85	70
25 — . .	140	184	55	58
26 — . .	190	185	88	90
27 — . .	200	200	84	88
	un opéré	un témoin	un opéré	un témoin
28 — . .	100	100	45	42
29 — . .	95	100	38	46
30 — . .	45	100	40	35
1er décembre . .	65	95	50	45
2 — . .	70	100	40	40
3 — . .	72	100	45	50
4 — . .	90	95	45	48

Autopsie des cobayes opérés et des témoins.

1° Cobaye néphrectomisé et témoin. Les organes paraissent normaux. Du foie du cobaye néphrectomisé s'écoule plus de sang que

du foie du témoin. L'estomac des deux animaux est rempli d'aliments.

Cobaye néphrectomisé :

Poids	678 gr.
Poids du rein droit	2 » 65
Poids du cœur lavé	2 » 15
Poids du foie	20 »
Rapport du poids du foie au poids du corps	4,1 0/0
Teneur du foie en glycogène	40 gr. p. 1000

Examen histologique. — Foie formé uniquement de cellules claires ; pas de cellules granuleuses. L'examen à la gomme iodée montre le glycogène étendu dans tout le lobule.

Cobaye témoin :

Poids	531 gr.
Poids des reins	3 » 43
Poids du cœur lavé	1 » 55
Poids du foie	25 »
Rapport du poids du foie au poids du corps	4,7 0/0
Teneur du foie en glycogène	72 gr. p. 1000

Examen histologique. — Foie formé uniquement de cellules claires ; pas de cellules granuleuses. Sur une coupe d'un morceau fixé à l'alcool et traitée par la gomme iodée, on voit le glycogène réparti uniformément dans tout le lobule.

2° Cobaye opéré de ligature de l'uretère gauche et témoin. Le rein du cobaye à uretère lié est réduit à une coque blanche distendue par du liquide louche. Les autres organes paraissent normaux, ainsi que ceux du témoin. Du foie du témoin s'écoule à la coupe plus de sang que du foie de l'opéré. L'estomac des deux animaux est rempli d'aliments en même proportion.

Cobaye à uretère lié :

Poids	495 gr.
Poids du foie	20 »
Rapport du poids du foie au poids du corps	4 0/0
Teneur du foie en glycogène	26 gr. 30 p. 1000

Examen histologique. — Foie formé de cellules claires juxtaposées ; pas de cellules granuleuses. Le glycogène remplit toute l'étendue du lobule.

Cobaye témoin :

Poids	560 gr.
Poids du foie	22 »
Rapport du poids du foie au poids du corps	3,9 0/0
Teneur du foie en glycogène .	8 gr. 75 p. 1.000

Examen histologique. — Foie formé de cellules claires ; sur le bord de la coupe, quelques cellules granuleuses. Le glycogène remplit toute l'étendue du lobule.

Exp. 25. — *Lapins*. I, de 1.820 grammes.
II, de 1.660 —
III, de 1.300 —

Le 27 novembre 1907, on enlève le rein gauche des lapins I et II. Le lapin III sert de témoin. Les lapins I et II sont placés dans la même cage ; le témoin est mis à part. Chaque jour on pèse les aliments donnés aux opérés et au témoin. Le poids des aliments demeurés le lendemain dans la cage donne, par différence, le poids des divers aliments ingurgités.

Du 27 novembre au 28 janvier :

Les deux opérés ont mangé 10.510 grammes de choux ; 5.31 grammes de pain ;

Le témoin a mangé 5.250 grammes de choux ; 2.032 grammes de pain.

Le 9 janvier, le lapin III, opéré, meurt.

Du 9 au 28 janvier :

Le lapin opéré a mangé 2.541 grammes de choux ; 1.077 grammes de pain ;

Le témoin a mangé 2.547 grammes de choux ; 1.111 grammes de pain.

Le 13 février, on sacrifie le lapin opéré et le témoin, soit deux mois et demi après l'opération. A ce moment l'opéré était bien portant, tandis que le témoin, atteint d'une forte diarrhée, a maigri.

Autopsie. — Lapin opéré :

Poids	2.432 gr.
Poids du foie.	142 »
Rapport du poids du foie au poids du corps.	5, 8 0/0
Teneur du foie en glycogène . . .	82 gr. p. 1000

Examen histologique. — Foie formé de cellules claires ; pas de cellules granuleuses. Le glycogène occupe toute l'étendue du lobule.

Lapin témoin :

Poids	1.432 gr.
Poids du foie	82 »
Rapport du poids du foie au poids du corps.	5, 7 0/0
Teneur du foie en glycogène . . .	77 gr. p. 1000

Examen histologique. — Foie formé de cellules claires ; pas de cellules granuleuses. Le glycogène occupe toute l'étendue du lobule.

Exp. 26. — *Lapin*, 2.085 grammes.

Le 21 mars 1907, section de l'uretère gauche entre deux ligatures. Prélèvement d'un petit morceau de foie.

Le 4 avril, poids : 1.969 grammes.

Le 25, poids : 2.348 grammes. Le rein gauche, palpé à travers la paroi, semble de la grosseur d'un œuf de poule.

Le 27, prélèvement d'un petit morceau de foie. Le foie paraît macroscopiquement normal.

Le 28 mai, poids : 2.535 grammes. Le rein gauche n'a pas augmenté de volume.

Le 16 octobre, poids : 2.730 grammes. Le rein gauche est toujours gros. Prélèvement d'un petit morceau de foie.

Tué le 9 mars 1908, soit près d'un an après l'opération.

Un lapin témoin, soumis au même régime, est sacrifié en même temps.

Autopsie. — Le rein gauche du lapin opéré est réduit à une coque blanchâtre renfermant une grande quantité de liquide.

Poids	3.575 gr.
Poids du cœur	10 » 5
Poids du rein droit	13 »
Poids du foie	177 »
Rapport du poids du foie au poids du corps	4, 9 0/0
Teneur du foie en glycogène	47 gr. p. 1000

Examen histologique. — Morceau de foie prélevé au cours de l'opération. Formé uniquement de grandes cellules claires ; pas de cellules granuleuses. Le glycogène occupe toute la surface du lobule ; la teinte brun acajou n'est pas plus foncée dans une portion du lobule que dans une autre.

L'examen des morceaux prélevés ultérieurement ne montre pas de différences dans l'aspect histologique du foie ni dans la disposition du glycogène.

Lapin témoin :

Poids	3.193 gr.
Poids du cœur	9 »
Poids des reins	18 »
Poids du foie	150 »
Rapport du poids du foie au poids du corps	4,6 0/0
Teneur du foie en glycogène	68 gr. p. 1000

Examen histologique. — Foie formé de cellules claires ; pas de cellules granuleuses. Glycogène étendu à toute la surface du lobule.

Exp. 27. — Le 19 mars 1908, quatre cobayes mâles sont placés dans la même cage et soumis à la même nourriture de légumes, son et croûtes de pain.

Les cobayes I (du poids de 700 gr.) et II (du poids de 602 gr.) subissent la néphrectomie du rein gauche.

Les cobayes III (du poids de 620 gr.) et IV (du poids de 560 gr.) servent de témoins.

Le 10 juin, soit 84 jours après l'opération, les cobayes I et III sont sacrifiés.

Cobaye I :

Poids	660 gr.
Poids du rein droit	5 » 80
Poids des capsules surrénales	1 » 09
Poids des poumons	2 » 05
Poids du foie	23 »
Rapport du poids du foie au poids du corps	3,4 0/0
Teneur du foie en glycogène	54 gr. 37 p. 1000

Examen histologique. — Toutes les cellules hépatiques sont normales ; pas de cellules granuleuses. Le glycogène occupe toute l'étendue du lobule.

Cobaye III :

Poids	888 gr.
Poids des reins	7 » 80
Poids des capsules surrénales	0 » 92
Poids des poumons	2 » 40
Poids du foie	33 »
Rapport du poids du foie au poids du corps	3,7 0/0
Teneur du foie en glycogène	63 gr. 58 p. 1000

Examen histologique. — Foie normal, formé de cellules claires ; pas de cellules granuleuses. Le glycogène occupe tout le lobule.

Le 10 juin, le cobaye II pèse 700 grammes ; le cobaye IV, 890 grammes.

Le 15, à 4 heures, ils sont privés de nourriture.

Ils sont sacrifiés le 19 juin, soit après quatre jours de jeûne.

Cobaye II :

Poids	605 gr.
Poids du rein droit	4 » 25
Poids des capsules surrénales	1 » 03
Poids du foie	17 »
Rapport du poids du foie au poids du corps	2,8 0/0

On n'extrait du foie que des traces indosables de glycogène.

Examen histologique. — Foie formé de cellules claires ; pas de cellules granuleuses. La recherche du glycogène par la gomme iodée est négative.

Cobaye IV :

Poids	740 gr.
Poids des reins	5 » 80
Poids des capsules surrénales	0 » 67
Poids du foie	22 »
Rapport du poids du foie au poids du corps	2,9 0/0

On n'extrait du foie que des traces indosables de glycogène.

§ 4. — Sclérose rénale.

Exp. 28. — *Lapin*, 1.200 grammes. Le 29 octobre 1906, injection dans chaque rein, en plein parenchyme, d'un centimètre cube de chloroformo-bacilline reprise par du carbonate de soude.

Tué le 25 décembre.

Le rein droit a les trois quarts de son écorce complètement sclérosés. Le rein gauche, moins atteint, est dur et présente des points de sclérose.

Foie macroscopiquement normal.

Examen histologique. — Infiltration lymphoïde très légère des espaces portes. Foie formé de grandes cellules claires juxtaposées. Pas de cellules granuleuses.

§ 5. — Injections d'urine ou de ses composants.

1° Injections d'urine.

Exp. 29. — *Cobaye*, 675 grammes. Le 30 novembre 1906, injection sous-cutanée aseptique de 6 centimètres cubes d'urine. Le 1er et le 4 décembre, injection de 15 centimètres cubes. Le 5 et le 10, injection de 20 centimètres cubes. Le 14 : 40 centimètres cubes.

Le 16 : 20 centimètres cubes. Le 17 : 50 centimètres cubes. Le 19 : 60 centimètres cubes. Le 22 : 50 centimètres cubes. Le 23 : 80 centimètres cubes.

Il a reçu 376 centimètres cubes d'urine en vingt-quatre jours.

Mort sept heures et demie après la dernière injection. Autopsie pratiquée immédiatement.

Examen histologique. — Veines portes et sus-hépatiques remplies de sang. Surcharge graisseuse respectant d'une façon presque absolue toute la partie périportale du lobule, où elle n'est décelée que par quelques points noirs d'osmium, tandis que toute la moitié sus-hépatique du lobule est creusée de petites vacuoles arrondies, régulières. Indépendamment de cette surcharge graisseuse, les cellules paraissent saines.

Exp. 30. — *Cobaye,* 900 grammes. Le 1er décembre 1906, injection intrapéritonéale aseptique de 10 centimètres cubes d'urine. Le 4 décembre : 10 centimètres cubes. Le 5 : 15 centimètres cubes. Le 10 : 20 centimètres cubes. Le 14 : 30 centimètres cubes. Le 16 et le 17 : 40 centimètres cubes. Le 19 : 50 centimètres cubes. Le 22 : 70 centimètres cubes.

En vingt-deux jours, il a reçu en injection intrapéritonéale 275 centimètres cubes d'urine.

Tué par un rat cinq heures et demie après la dernière injection.

Examen histologique. — Le foie présente de la surcharge graisseuse accusée. Autour des espaces portes, on ne voit de place en place qu'une grosse vésicule graisseuse. Dans la région centrolobulaire, presque toutes les cellules renferment une grosse vésicule graisseuse. En général, les cellules entourant directement la veine sus-hépatique contiennent des vésicules moins grosses que celles qui sont un peu plus éloignées de la veine centrale. Indépendamment de cette surcharge graisseuse, les cellules paraissent saines ; on ne voit pas d'altérations nucléaires. Autour de la veine porte, quelques cellules sont foncées, granuleuses ; leur noyau est normal.

La recherche du glycogène par la gomme iodée est négative.

Exp. 31. — *Lapin.* Le 21 septembre 1906, injection sous-cuta-

née de 20 centimètres cubes d'urine. Le 24 : 40 centimètres cubes. Le 28 : 80 centimètres cubes. Le 30 : 60 centimètres cubes. Le 5 octobre : 30 centimètres cubes. Le 29 : 40 centimètres cubes. Il a reçu 270 centimètres cubes d'urine en neuf semaines. Mort le 31, deux jours après la dernière injection.

Examen histologique. — Infiltration embryonnaire et prolifération conjonctive des espaces portes. Légère surcharge graisseuse disséminée.

Exp. 32. — Quatre cobayes mâles sont placés, le 15 juin 1908, dans la même cage et soumis à la même nourriture de légumes, son et croûtes de pain.

Les cobayes I (du poids de 527 gr.) et II (du poids de 445 gr.) sont soumis à des injections sous-cutanées d'urine, pratiquées aseptiquement.

Les cobayes III (du poids de 415 gr.) et IV (du poids de 500 gr.) servent de témoins.

Les cobayes I et II reçoivent, en injection sous-cutanée, les quantités suivantes d'urine humaine :

Les 15, 19, 23, 27, 29 juin, 1er, 4, 7 et 11 juillet : 5 centimètres cubes.

Les 16 et 18 juillet : 10 centimètres cubes.

Les 21, 24, 30 juillet et le 3 août : 5 centimètres cubes.

Ils ont reçu chacun, en totalité, 85 centimètres cubes d'urine en sept semaines.

Durant ce temps, les poids des quatre cobayes varient de la façon suivante :

	I	II	III	IV
15 juin. . . .	527	445	415	500
27 — . . .	600	455	480	580
7 juillet . . .	610	502	553	647
24 —	565	510	647	685
6 août. . . .	587	495	665	705

Les quatre cobayes sont sacrifiés le 6 août, soit sept semaines après la première injection. Le cobaye II a l'estomac vide.

Cobaye I :

Poids du foie . . . . . 19 gr.
Rapport du poids du foie au poids du corps. 3,23 0/0
Teneur du foie en glycogène . . 25 gr. 10 p. 1000

Examen histologique. — Foie formé de cellules claires. Pas de cellules granuleuses. Très peu de graisse. Par la gomme iodée on voit le glycogène étendu à tout le lobule.

Cobaye II :

Poids du foie. . . . . 19 gr.
Rapport du poids du foie au poids du corps 3,83 0/0

On n'extrait du foie que des traces de glycogène.

Examen histologique. — Foie formé de cellules juxtaposées. Pas de cellules granuleuses. Pas de glycogène sur une coupe traitée par la gomme iodée.

Cobaye III :

Poids du foie. . . . . 24 gr.
Rapport du poids du foie au poids du corps. 3,69 0/0
Teneur du foie en glycogène. . 35 gr. 60 p. 1000

Un morceau de foie, maintenu dans une atmosphère humide à la température du laboratoire, renferme, 24 heures après, 16 gr. 40 p. 1000 de glycogène.

Examen histologique. — Foie formé de cellules claires ; pas de cellules granuleuses. Le glycogène remplit toute l'étendue du lobule. Le morceau de foie inclus 24 heures après n'est formé que de cellules claires. Le glycogène remplit toute l'étendue du lobule.

Cobaye IV :

Poids du foie. . . . . 25 gr.
Rapport du poids du foie au poids du corps 3,54 0/0
Teneur du foie en glycogène.. 40 gr. 60 p. 1000

Un morceau de foie renferme, 24 heures après, 11 gr. 20 p. 1000 de glycogène.

Examen histologique. — Foie formé de cellules claires ; pas de cellules granuleuses. Le glycogène remplit toute l'étendue du lobule.

2° Injections d'urée.

Exp. 33. — *Cobaye*, 360 grammes. Le 21 février 1907, injection sous-cutanée de 6 centimètres cubes d'une solution d'urée à 30 0/0, à 4 heures et demie.

Tué à 10 heures 45, soit six heures après l'injection.

Examen histologique. — Foie formé uniquement de grandes cellules claires, on ne voit pas de cellules granuleuses.

Exp. 34. — *Lapin*, 1.980 grammes. Le 5 octobre 1906, injection sous-cutanée de 5 centimètres cubes d'une solution d'urée à 30 0/0, soit 15 grammes d'urée.

Mort quatre heures après.

Le foie est très gros et cirrhotique.

Examen histologique. — Cirrhose portale légère, non en rapport avec l'aspect macroscopique de l'organe. Pas d'altérations cellulaires.

Exp. 35. — *Lapin*, 3 kilos. Le 19 juillet 1906, injection sous-cutanée de 50 centimètres cubes d'une solution d'urée à 25 0/0, soit 12 gr. 50 d'urée. Survie de vingt-cinq heures.

Le foie, extrait immédiatement après la mort, pèse 214 grammes. Il est très mou et friable.

Examen histologique. — Foie formé de grandes cellules claires disposées sans ordre apparent. Pas de cellules granuleuses.

Exp. 36. — *Cobaye.* Le 6 septembre 1906, à 4 heures, injection sous-cutanée de 10 centimètres cubes d'une solution d'urée à 30 0/0, soit 3 grammes d'urée.

Mort le lendemain entre minuit et 3 heures. Foie prélevé à 3 heures.

Examen histologique. — Foie formé de grandes cellules claires. Pas d'altérations nucléaires.

Exp. 37. — *Cobaye*, 470 grammes. Le 18 mai 1907, à 11 heures, injection sous-cutanée de 12 centimètres cubes d'une solution d'urée

à 30 0/0. Mort le 19, à 6 heures du matin. Foie prélevé trois heures après la mort.

Examen histologique. — Foie formé de cellules claires. Le bord de la coupe qui correspond à la section de l'organe par le rasoir est formé de cellules granuleuses. Dans le centre de la coupe, on en voit quelques-unes, surtout autour des veines sus-hépatiques. Le noyau de ces cellules présente des réactions normales. La graisse existe en quantité modérée ; une goutte, de place en place, dans une cellule, sans topographie accusée.

Exp. 38. — *Lapin*, 2.240 grammes. Le 15 septembre 1906, injection sous-cutanée de 10 centimètres cubes d'une solution d'urée à 30 0/0, soit 3 grammes d'urée. Le 16, le 18, le 19, le 21 et le 24, injection de 20, puis de 30 centimètres cubes. Il reçoit en tout 34 grammes d'urée.

Mort dix-huit heures après la dernière injection.

Examen histologique. — Infiltration lymphoïde des espaces portes. Autour des veines sus hépatiques, nombreuses cellules granuleuses, atrophiées. Graisse en quantité plus grande qu'à l'état normal, répartie de place en place dans tout le lobule.

Exp. 39. — *Lapin*, 2.300 grammes. Le 23 juillet 1906, injection sous-cutanée de 20 centimètres cubes d'une solution d'urée à 25 0/0, soit 5 grammes d'urée. Le 24, injection de 20 centimètres cubes, soit 5 grammes d'urée. Le 26, injection de 40 centimètres cubes, soit 10 grammes d'urée. Il a reçu en totalité 20 grammes d'urée.

Mort trois heures quarante-cinq après la dernière injection.

Le foie, prélevé immédiatement, est très mou et friable.

Examen histologique. — Foie formé de grandes cellules claires juxtaposées. Autour des espaces portes, quelques cellules granuleuses, en petit nombre, sans altération du noyau.

Exp. 40. — *Cobaye*, 500 grammes. Le 18 août 1906, injection sous-cutanée de 5 centimètres cubes d'une solution d'urée à 25 0/0, soit 1 gr. 25 d'urée. Les 19, 21, 22, 24, injection de 5 centimètres cubes. Le 28 et le 29, injection de 10 centimètres cubes. Il a reçu en onze jours 11 gr. 25 d'urée.

Mort le 29, douze heures après la dernière injection.

Examen histologique. — Foie formé de cellules claires. Pas de cellules granuleuses ; pas d'altérations nucléaires.

Exp. 41. — *Cobaye.* Le 18 août 1906, injection sous-cutanée de 5 centimètres cubes d'une solution d'urée à 25 0/0, soit 1 gr. 25 d'urée. Les 19, 21, 22, 24, injection de 5 centimètres cubes. Le 28 et le 29, injection de 10 centimètres cubes. Il a reçu en onze jours 15 grammes d'urée.

Mort le 29, douze heures après la dernière injection.

Examen histologique. — Légère infiltration embryonnaire des espaces portes. Pas d'altérations cellulaires.

Exp. 42. — *Cobaye*, 529 grammes. Le 2 mai 1907, injection sous-cutanée de 5 centimètres cubes d'une solution d'urée à 30 0/0.

Le 4 mai (458 gr.), injection de 5 centimètres cubes.

Le 14 — (465 gr.), — 6 —

Le 18 — (468 gr.), — 6 —

Le 21 — (496 gr.), — 10 —

Mort le 23 mai dans la nuit. Le foie n'est prélevé que dans la matinée.

Examen histologique. — Foie assez congestionné ; les vaisseaux et les capillaires contiennent des globules rouges. Le foie n'est formé que de cellules claires ; on ne voit pas de cellules granuleuses.

Exp. 43. — *Cobaye.* Le 7 septembre 1906, injection sous-cutanée de 10 centimètres cubes d'une solution d'urée à 30 0/0, soit 3 grammes d'urée. Le 8 et le 9, injection de 10 centimètres cubes. A reçu en tout 9 grammes d'urée.

Mort le 9, huit heures après la dernière injection.

Foie prélevé trois quarts d'heure après la mort.

Examen histologique. — Foie formé de cellules claires ; pas de cellules granuleuses. Pas d'altérations nucléaires.

Exp. 44. — *Cobaye*, 400 grammes. Le 15 septembre 1906, injection sous-cutanée de 5 centimètres cubes d'une solution d'urée à 30 0/0, soit 1 gr. 50 d'urée. Le 16 et le 17, injection de 5 centimètres cubes.

Il a reçu en tout 4 gr. 50 d'urée.

Mort le 17, sept heures après la dernière injection.

Foie prélevé immédiatement après la mort.

Examen histologique. — Foie formé de grandes cellules claires juxtaposées. On ne trouve ni cellules granuleuses, ni altérations nucléaires. La graisse n'existe qu'en quantité très modérée.

Exp. 45. — *Cobaye*, 350 grammes. Le 15 septembre 1906, injection sous-cutanée de 5 centimètres cubes d'une solution d'urée à 30 0/0, soit 1 gr. 50 d'urée. Le 16 et le 17, injection de 5 centimètres cubes. A reçu en tout 4 gr. 50 d'urée.

Mort le 17, cinq heures après la dernière injection. Autopsie immédiate.

Examen histologique. — Surcharge graisseuse étendue à tout le foie, avec prédominance dans la région sus-hépatique du lobule. Chaque cellule hépatique est remplie par une ou deux grosses vacuoles arrondies colorées en noir par l'acide osmique. Le noyau, refoulé à la périphérie de la cellule, est de forme normale ou comprimé. Les réactions colorantes sont normales.

Autour de la veine porte, on voit une couronne de cellules dépourvues de graisse.

Exp. 46. — *Cobaye*, 550 grammes. Le 15 septembre 1906, injection sous-cutanée de 5 centimètres cubes d'une solution d'urée à 30 0/0, soit 1 gr. 50 d'urée. Le 16, le 17 et le 18, injection de 5 centimètres cubes. Le 19 et le 21, injection de 10 centimètres cubes. A reçu en tout 12 grammes d'urée.

Le 24, le cobaye agonisant est tué, trois jours après la dernière injection.

Surcharge graisseuse très accusée, un peu moins marquée autour des espaces portes, où quelques cellules ne présentent pas trace de graisse. Chaque cellule contient une ou deux grosses vacuoles arrondies ; le noyau, refoulé à la périphérie de la cellule, est parfois incurvé ; ses réactions colorantes sont normales. Dans les cellules renfermant une grosse goutte de graisse, le protoplasma a une apparence un peu granuleuse.

Exp. 47. — *Cobaye*, 675 grammes. Le 15 septembre 1906, injection sous-cutanée de 5 centimètres cubes d'une solution d'urée à 30 0/0, soit 1 gr. 50 d'urée. Le 16 et le 17, injection de 5 centimètres cubes. Le 18, le 19, le 21, le 24, le 28, le 30 septembre, le 5 octobre, injection de 10 centimètres cubes. Il a reçu en tout 25 gr. 50 d'urée.

Mort le 28 octobre, vingt-trois jours après la dernière injection.

Le foie est prélevé, l'animal étant encore chaud.

Examen histologique. — Surcharge graisseuse un peu moins accusée que chez les cobayes précédents ; elle est surtout à disposition plus systématique. Les cellules qui avoisinent les espaces portes sont presque toutes dépourvues de graisse. Seule,une grosse vacuole graisseuse est isolée de place en place. Autour des veines sus-hépatiques, les cellules hépatiques ne consistent plus qu'en un noyau d'apparence normale et en une grosse vésicule adipeuse, le protoplasma étant réduit à une mince couche périphérique.

D'une façon générale, la coupe est formée de la juxtaposition d'îlots normaux périportaux et d'îlots, presque complètement graisseux, périsus-hépatiques. On distingue des lobules biliaires si l'on considère les cellules saines ; des lobules veineux, si l'on considère les vésicules graisseuses. Les îlots normaux et les îlots graisseux présentent à peu près les mêmes dimensions.

On ne voit pas d'altérations nucléaires.

La recherche par la gomme iodée montre l'absence de glycogène.

Exp. 48. — *Cobaye*, 440 grammes. Le 30 septembre 1906, injection intrapéritonéale de 10 centimètres cubes d'une solution d'urée stérilisée à 30 0/0, soit 3 grammes d'urée.

Mort au bout d'une heure, après avoir présenté des convulsions.

Les anses intestinales sont très congestionnées. Le péritoine renferme 14 centimètres cubes d'un liquide sanglant.

Examen histologique. — Autour des espaces-portes, entre les cellules claires qui sont en majorité, quelques cellules granuleuses, atrophiées. On ne voit pas d'altérations nucléaires.

Exp. 49. — *Cobaye*, 475 grammes. Le 30 septembre 1906, injec-

tion intrapéritonéale aseptique de 10 centimètres cubes d'une solution d'urée stérilisée à 30 0/0, soit 3 grammes d'urée.

Mort au bout d'une heure et demie. Les anses intestinales sont congestionnées. Le péritoine contient 11 centimètres cubes d'un liquide clair.

Examen histologique. — Veines portes et sus-hépatiques remplies de globules rouges. Foie formé de grandes cellules claires ; autour des espaces portes, quelques cellules granuleuses. Pas d'altérations nucléaires.

Exp. 50. — *Cobaye*, 554 grammes. Le 30 septembre 1906, injection intrapéritonéale aseptique de 10 centimètres cubes d'une solution d'urée à 30 0/0, stérilisée, soit 3 grammes d'urée.

Le cobaye présente des convulsions à partir de la deuxième heure qui suit l'injection ; on le tue au bout de trois heures.

Les anses intestinales sont congestionnées. Le péritoine contient 50 centimètres cubes d'un liquide fortement sanglant.

Examen histologique. — Foie formé de grandes cellules claires ; autour des espaces portes, quelques cellules granuleuses, sans altérations nucléaires.

Exp. 51. — *Cobaye*, 615 grammes. Le 30 septembre 1906, injection intrapéritonéale aseptique de 10 centimètres cubes d'une solution d'urée à 30 0/0, stérilisée, soit 3 grammes d'urée.

Mort le 2 octobre.

Foie prélevé une heure après la mort.

Examen histologique. — Les cellules périportales sont presque toutes claires, d'apparence normale. Entre elles on voit quelques cellules granuleuses, étoilées. Autour des veines sus-hépatiques le nombre des cellules granuleuses est beaucoup plus considérable. Elles forment, par leur réunion, des zones sombres, d'aspect homogène, sur le fond desquelles tranche l'aspect clair de quelques cellules normales. Les noyaux ne paraissent pas altérés. Surcharge graisseuse assez forte, localisée surtout dans les cellules entourant les veines sus-hépatiques, et réunissant aussi entre elles ces dernières, tandis

qu'autour de l'espace porte on ne voit que quelques vésicules adipeuses disséminées.

Il en résulte la formation d'un lobule à limite périphérique dessinée en noir et à centre portobiliaire.

3° Injection d'autres substances.

Exp. 52. — *Lapin.* Décembre 1906. Injection sous-cutanée de 0 gr. 50 d'acide urique.

Tué trois jours après.

Examen histologique. — Infiltration lymphoïde des espaces portes. Pas de lésions cellulaires. Sur une coupe fixée au Lindsay, de place en place, surtout entre les cellules, points noirs juxtaposés, soit en chaînettes, soit en amas ; il n'y a qu'exceptionnellement des gouttelettes d'un diamètre plus grand.

Exp. 53. — *Lapin.* Janvier 1907. Injection sous-cutanée de 0 gr. 50 d'acide urique.

Tué trois jours après.

Examen histologique. — Une coupe d'une pièce traitée par le nitrate d'argent avec développement ultérieur par un révélateur photographique est criblée de points irrégulièrement arrondis, répartis uniformément dans tout le lobule et ne se trouvant qu'à l'intérieur des cellules. L'acide urique paraît donc réparti uniformément dans tout le lobule.

Exp. 54. — *Cobaye.* 645 grammes. Le 30 novembre 1906, injection sous-cutanée de 0 gr. 20 de carbonate d'ammoniaque. Le 4 décembre, injection de 40 centigrammes ; le 10, injection de 60 centigrammes.

Mort le 12

Examen histologique. — Pas d'altérations cellulaires.

Exp. 55. — *Cobaye*, 540 grammes. Le 5 octobre 1906, injection sous cutanée de 5 centimètres cubes et demi d'une solution d'azotate de potasse à 10 p. 100. Le 8 octobre, même injection.

Mort le soir.

Examen histologique. — Foie formé de grandes cellules claires juxtaposées. On ne voit pas de cellules granuleuses. Sur la coupe, trois petits foyers de nécrose ; à leur niveau, les cellules, au nombre d'une vingtaine, se colorent de façon diffuse et n'ont pas de noyau. Entre les cellules quelques leucocytes reconnaissables et débris basophiles arrondis.

CONCLUSIONS

I. — La suppression brusque des fonctions rénales par néphrectomie ou ligature uretérale double provoque généralement une congestion intense du foie, généralisée à tout l'organe, avec prédominance dans la zone centrolobulaire. Cette congestion disparaît totalement, si l'on vide l'appareil circulatoire de l'animal, en le tuant par saignée.

La congestion entraîne par compression la diminution de volume des cellules hépatiques et la condensation de leur protoplasme. Quand la congestion fait défaut ou quand on se met à l'abri de celle-ci par la saignée de l'animal, les cellules hépatiques présentent une apparence et des dimensions normales. Nous n'avons pu retrouver ni les lésions cellulaires, ni la sclérose embryonnaire décrites par d'autres auteurs.

La ligature d'un uretère ne provoque pas de modification histologique du foie.

II. — Les injections prolongées d'urine ou d'urée provoquent souvent une surcharge graisseuse du foie, à disposition centrolobulaire, sans altération du noyau. Les lésions cellulaires sont exceptionnelles et la cellule hépatique paraît peu sensible à l'action toxique de l'urine ou de ses composants.